# ヤーボイ点滴静注液50mg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・マイヤーズスクイブ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出来ません。

ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

# 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

小野薬品工業株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本申請は，ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，ニボルマブ）とイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下，イピリムマブ）の併用療法での腎細胞がんに対する効能・効果の取得を目的としている．日本において，ニボルマブの単剤療法は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果で承認されているが，イピリムマブは未承認である．ニボルマブ及びイピリムマブの起原又は発見の経緯を以下に示す．

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

#### 1） ニボルマブ

ニボルマブは，小野薬品工業株式会社（以下，小野薬品）と米国 Medarex 社［現，Bristol-Myers Squibb 社（以下，BMS 社）］が作製したヒト Programmed cell death-1（PD-1）に対するヒト型モノクローナル抗体である．ニボルマブは，PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている[1)]．ニボルマブは，日本で 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20 mg，同 100 mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認され，「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果は 2016 年 8 月に追加された．

#### 2） イピリムマブ

イピリムマブは，米国 Medarex 社（現，BMS 社）が作製した Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4（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る．イピリムマブは，活性化された T 細胞上に発現する CTLA-4 と抗原提示細胞上に発現する B7（CD80/CD86）分子との相互作用を阻害することにより[2)]，活性化 T 細胞の抑制的調節を遮断し，がん抗原特異的な T 細胞を増殖及び活性化させ，腫瘍増殖を抑制する．また，イピリムマブは，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．イピリムマブは，日本では 2015 年 7 月に「ヤーボイ点滴静注液 50 mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認された．

#### 3） ニボルマブとイピリムマブの併用

ニボルマブとイピリムマブは T 細胞の活性に類似した結果をもたらすが，それぞれ異なる経路を介している．非臨床及び臨床における予備的評価では，ニボルマブとイピリムマブの併用投与による相乗効果が示唆されている[3)] [4)]．末梢 T 細胞を用いた評価系において，T 細胞チェックポイント阻害薬により免疫細胞の表現型が調節され，これら免疫細胞の別の T

細胞チェックポイント阻害薬に対する感受性が高まる可能性があることが示された．さらに，マウス悪性黒色腫細胞坦がんモデルにおいて，抗 PD-1 抗体又は抗 CTLA-4 抗体の投与により，PD-1 陽性及び CTLA-4 陽性腫瘍浸潤 T 細胞が増加した[5]．また，転移性の RCC 患者を対象とした海外第 I 相試験（CA209016 試験，以下 016 試験）では，ニボルマブとイピリムマブの併用投与で，異なる臨床試験の結果ではあるもののそれぞれの単剤投与と比較して高い奏効率（ORR）が認められている．これらの結果から，ニボルマブとイピリムマブの併用投与により，それぞれの単独投与よりも抗腫瘍活性が高まると考えられた．

ニボルマブとイピリムマブの併用療法は，日本では 2018 年 5 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」の効能・効果で承認されている．一方，米国では 2015 年 9 月に「in combination with ipilimumab, of patients with BRAF V600 wild-type unresectable or metastatic melanoma.」の効能・効果で迅速承認（accelerated approval），2018 年 4 月に「OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of patients with intermediate or poor risk, previously untreated advanced renal cell carcinoma (RCC)」の効能・効果で承認されている．EU では 2016 年 5 月に「in combination with ipilimumab is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.」の効能・効果で承認されている．

### 1.5.2 腎細胞がん（RCC）について

#### 1） RCC の疫学について

国立がん研究センターの報告によると，日本の腎・尿路（膀胱を除く）の悪性新生物の推定罹患数は 24865 名（2013 年）であり，RCC はこのうち 85%～90%を占める[6][7]．腎がん（腎盂を除く）による死亡数は，2010 年で 4049 名（男性：2738 名，女性：1311 名），2015 年で 4766 名（男性：3182 名，女性 1584 名）と報告されており，増加傾向にある[8][9]．

RCC のリスク因子としては，喫煙[10][11]，肥満[11][12]及び高血圧[11]などが知られており，それらが単一ではなく複合的に作用して発がんのリスクを高めていると考えられている．また，透析患者での RCC の高率な発生[13]及び von Hippel-Lindau（VHL）病を罹患する患者と RCC の発症との関連性について報告がある[14]．RCC の予後分類法は複数あり，最も汎用されているものは Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）リスク分類と International Metastatic RCC Database Consortium（IMDC）リスク分類である[15][16]．特に IMDC リスク分類は現在の標準治療である分子標的薬による治療を受けた RCC 患者の結果を基に提唱されていることから，より現在の RCC の治療体系を反映していると考えられている．これらの予後分類法では，予後因子の該当数により，favorable リスク，intermediate リスク及び poor リスクに分類され，IMDC リスク分類で分類した未治療の RCC 患者の全生存期間（OS）

の中央値は，予後が最も良好な favorable リスクの患者では 43.2 カ月であるが，intermediate リスク及び poor リスクの患者ではそれぞれ 22.5 カ月及び 7.8 カ月と報告されている[17]．

## 2） RCC の治療の現状について

進行性又は転移性の RCC の治療について，海外では Vascular endothelial growth factor receptor（VEGFR）-tyrosine kinase inhibitor（TKI）のソラフェニブ，スニチニブ，パゾパニブ，アキシチニブ，Cabozantinib，レンバチニブ（エベロリムスとの併用）及び Tivozanib，Vascular endothelial growth factor（VEGF）に対するモノクローナル抗体のベバシズマブ［インターフェロンα（IFN-α）との併用］並びに mTOR 阻害剤のエベロリムス及びテムシロリムスの計 10 剤が承認され，日本ではこのうち Cabozantinib，レンバチニブ（エベロリムスとの併用），Tivozanib 及びベバシズマブを除く 6 剤が承認されている．これらの分子標的薬に加えて，免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブが日本及び海外において承認されている．推奨されている薬剤は，日米欧いずれの治療ガイドラインでもリスク分類又は前治療で分類されている．National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインでは，一次治療には，リスクを問わずスニチニブ，パゾパニブ及びベバシズマブ（IFN-α との併用）が推奨されており，poor リスクの患者にはテムシロリムスが推奨されている[18]．欧州臨床腫瘍学会（ESMO）のガイドラインでは，favorable リスク及び intermediate リスクの患者にはスニチニブ，パゾパニブ及びベバシズマブ（IFN-α との併用）が推奨され，poor リスクの患者にはテムシロリムス及びスニチニブが比較的高く推奨されている[19]．また，日本のガイドラインでは，favorable リスク及び intermediate リスクの患者にはスニチニブ及びパゾパニブが推奨され，poor リスクの患者にはテムシロリムス及びスニチニブが推奨されている[20]．

薬物治療を要する遠隔転移を有する RCC 患者の 5 年生存率は 11.6%と報告されている[18]．未治療の RCC 患者の OS の中央値は，IFN-α と比較したスニチニブの第Ⅲ相試験では，スニチニブ群で 26.4 カ月及び IFN-α 群で 21.8 カ月[21]，スニチニブに対する非劣性を検討したパゾパニブの第Ⅲ相試験（COMPARZ 試験）では，パゾパニブ群で 28.4 カ月及びスニチニブ群で 29.3 カ月と報告されている[22]．これら一次治療で用いられている薬剤の中で，OS の有意な延長を示した薬剤は，poor リスクの RCC 患者を対象として IFN-α と比較したテムシロリムスのみであり[23]，その他の一次治療で用いられている薬剤は，無増悪生存期間（PFS）を指標とした有効性は検証されているが，OS の延長効果は検証されていない．また，現在一次治療の標準治療として汎用されているスニチニブに対して，これまでに有効性で優越性が検証された薬剤はない．さらに，スニチニブなどの VEGFR-TKI は耐性の問題もあり[24]，未治療の RCC 患者の予後を改善する新規治療法の必要性は高いと考える．

### 1.5.3 開発の経緯

本承認申請に係る開発の経緯を表 1.5-1 に示した.

**表 1.5-1　開発の経緯（今回の申請パッケージ）**

| 試験項目 | | | [redacted] |
|---|---|---|---|
| 臨床（海外） | 第Ⅰb 相試験 | CA209009 | |
| | 第Ⅰ相試験 | CA209016 | |
| | 第Ⅱ相試験 | MDX010-11 | |
| 臨床（国内／海外） | 第Ⅲ相試験 | ONO-4538-16 /CA209214 | |

### 1.5.3.1 品質に関する試験の経緯

今回のニボルマブ及びイピリムマブの一変申請に際して，品質に関して新たに提出する資料はない．

### 1.5.3.2 非臨床試験の経緯

今回のニボルマブ及びイピリムマブの一変申請に際して，非臨床に関して新たに提出する資料はない．

### 1.5.3.3 腎細胞がん（RCC）を対象とした臨床試験の経緯

ニボルマブとイピリムマブの併用療法の開発は，進行性又は転移性の RCC 患者を対象とした海外第 I 相試験（016 試験）を 2012 年より，未治療の進行性又は転移性の RCC 患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験，以下 16/214 試験）を 2014 年より実施している．16/214 試験について，2017 年 8 月のデータベースロック時のデータによる OS の中間解析が行われた結果，独立データモニタリング委員会より有効中止の勧告がなされ，本申請に至った．

[redacted]

#### 1） 臨床データパッケージ

臨床データパッケージを表 1.5-2 に示した．未治療の RCC に対するニボルマブとイピリムマブの併用療法としての承認取得を目的とし，進行性又は転移性の RCC 患者を対象とした海外第 I 相試験の 016 試験及び未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の 16/214 試験を評価資料とした．なお，ニボルマブ，イピリムマブそれぞれの単剤療法を評価した，転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした海外第 I b 相試験の 009 試験，IL-2 抵抗性又は IL-2 療法に不適格のステージⅣの淡明細胞型 RCC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験の MDX010-11 試験は参考資料とした．

**表 1.5-2　臨床データパッケージ**

| 試験の種類<br>試験番号 | 試験<br>デザイン | 対象患者 | 用法・用量 | 投与被験者数 |
|---|---|---|---|---|
| 海外試験 | | | | |
| 第Ⅰ相<br>CA209016<br>評価資料 | 非盲検，<br>非対照，<br>用量漸増 | 進行性又は転移性の RCC 患者 | ≪ニボルマブと SUN 又は PAZ 併用群≫<br>ニボルマブ：2 及び 5 mg/kg，Q3W，静脈内投与<br>SUN：50 mg，28 日間投与，14 日間休薬，経口投与<br>PAZ：800 mg，連日経口投与<br>≪ニボルマブとイピリムマブ併用群≫<br>ニボルマブ：1 又は 3 mg/kg，Q3W，4 回静脈内投与<br>イピリムマブ：1 又は 3 mg/kg，Q3W，4 回静脈内投与，その後，ニボルマブ：3 mg/kg，Q2W | 153 |
| 第Ⅰb 相<br>CA209009<br>参考資料 | 非盲検，<br>非対照 | 転移性の淡明細胞型 RCC 患者 | ≪血管新生阻害剤の治療歴あり≫<br>ニボルマブ：0.3，2 及び 10 mg/kg，Q3W，静脈内投与<br>≪血管新生阻害剤の治療歴なし≫<br>ニボルマブ：10 mg/kg，Q3W，静脈内投与 | 91 |
| 第Ⅱ相<br>MDX010-11<br>参考資料 | 非盲検 | IL-2 抵抗性又は IL-2 療法に不適格のステージⅣの淡明細胞型 RCC 患者 | ≪パート 1≫<br>イピリムマブ：3 mg/kg を 1 回投与した後，1 mg/kg，Q3W，静脈内投与<br>≪パート 2≫<br>イピリムマブ：3 mg/kg，Q3W，静脈内投与 | 61 |
| 日本人患者を含む国際共同試験 | | | | |
| 第Ⅲ相<br>ONO-4538-16/<br>CA209214<br>評価資料 | 非盲検，<br>実薬対照 | 未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者 | ≪ニボルマブとイピリムマブ併用群≫<br>ニボルマブ：3 mg/kg，Q3W，4 回静脈内投与<br>イピリムマブ：1 mg/kg，Q3W，4 回静脈内投与，その後，ニボルマブ：3 mg/kg，Q2W<br>≪SUN 群≫<br>SUN：50 mg，28 日間投与，14 日間休薬，経口投与 | 1082<br>日本人被験者<br>72 |

RCC：腎細胞がん，SUN：スニチニブ，PAZ：パゾパニブ，Q2W：2 週間間隔投与，Q3W：3 週間間隔投与，
IL-2：インターロイキン 2

### （1）　第Ⅰ相試験

#### a）　海外第Ⅰ相試験（016 試験）

016 試験は，未治療又は既治療の進行性又は転移性の RCC 患者を対象に，ニボルマブとスニチニブ，パゾパニブ又はイピリムマブを併用投与したときの安全性，忍容性及び有効性を評価することを目的とした非盲検試験であり，2012 年 2 月に開始した．なお，ニボルマブとイピリムマブ併用群は，進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした．用法・用量は，ニボルマブとイピリムマブの併用群は，ニボルマブ（1 又は 3 mg/kg）及びイピリムマブ（1 又は 3 mg/kg）を 3 週間間隔で 4 回静脈内投与した後にニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した．本試験では 153 名の被験者に治験薬が投与され，そのうちニボルマブとイピリムマブが併用投与された被験者は 100 名（ニボルマブ 3 mg/kg＋イピリムマブ 1 mg/kg：47 名，ニボルマブ 1 mg/kg＋イピリムマブ 3 mg/kg ：47 名，ニボルマブ 3 mg/kg＋イピリムマブ 3 mg/kg：6 名）であった．

本試験の結果，ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法は，ニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用療法と比較して，有効性は同程度であり，安全性は優れていると判断した．

b） 海外第Ⅰb 相試験（009 試験）（参考資料）

009 試験は，転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に，血中 T 細胞サブセット，血清ケモカイン並びに分化抗原群（CD）4 及び CD8T 細胞の腫瘍への浸潤に対する抗 PD-1 抗体の薬力学的免疫調節活性を評価することを目的とした非盲検並行群間無作為化試験であり，2011 年 9 月に開始した．用法・用量は，ニボルマブ 0.3，2 又は 10 mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与した．本試験では 92 名が無作為化され，そのうちニボルマブが投与された被験者は 91 名（0.3 mg/kg 群：22 名，2 mg/kg 群：22 名，10 mg/kg 群：23 名，10 mg/kg 未治療群：24 名）であった．

本試験の結果，いずれの用量も忍容可能と判断され，奏効率（ORR），無増悪生存期間（PFS）及び OS の結果から，いずれの用量も臨床的有効性があると考えられた．

（2） 海外第Ⅱ相試験（MDX010-11 試験）（参考資料）

MDX010-11 試験は，IL-2 抵抗性又は IL-2 療法に不適格のステージⅣの淡明細胞型 RCC 患者を対象に，イピリムマブの安全性及び有効性の検討を目的とした非盲検単群試験であり，20[redacted]年[redacted]月に開始した．用法・用量は，パート 1 ではイピリムマブ 3 mg/kg を 1 回投与した後，1 mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与（3-1 mg/kg 群），パート 2 ではイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与した（3-3 mg/kg 群）．本試験では 61 名（パート 1：21 名，パート 2：40 名）が登録され，すべての被験者にイピリムマブが投与された．

本試験の結果，3-1 mg/kg 群及び 3-3 mg/kg 群のいずれの用法・用量でも臨床的有効性があると考えられた．安全性の結果について，イピリムマブの毒性による死亡は認められなかった．重篤な有害事象は全投与群の 53%（32 名），重篤な副作用は 33%（20 名）に認められた．Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の多くは免疫介在性の事象（主に胃腸障害）であり，3-1 mg/kg 群と比較して 3-3 mg/kg 群で発現率が高かった．ほとんどの免疫介在性有害事象は速やかな高用量副腎皮質ステロイド療法及びホルモン補充療法を含む適切な治療により管理可能であった．

（3） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験は，未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に，ORR，PFS 及び OS を主要評価項目としてニボルマブとイピリムマブの併用療法とスニチニブの単剤療法の比較を目的とした多施設共同無作為化非盲検試験であり，2014 年 10 月に開始した．用法・用量は，ニボルマブとイピリムマブの併用群ではニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回静脈内投与した後にニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与し，スニチニブ群ではスニチニブ 50 mg を 4 週間 1 日 1 回経口投与した後に 2 週間休薬す

るサイクルを継続した．本試験ではニボルマブとイピリムマブの併用群及びスニチニブ群に全リスクの被験者はそれぞれ 550 名及び 546 名が無作為化され，治験薬はそれぞれ 547 名及び 535 名に投与された．また，intermediate リスク及び poor リスクの被験者はそれぞれ 425 名及び 422 名が無作為化され，治験薬はそれぞれ 423 名及び 416 名に投与された．有効性の主要評価項目である OS，PFS 及び ORR の主解析は intermediate リスク及び poor リスクの被験者を対象とし，副次的解析として全リスクの被験者を対象とした．2017 年 8 月 7 日のデータベースロック時のデータで ORR 及び PFS の最終解析並びに OS の 1 回目の中間解析を行った．

本試験の結果，intermediate リスク及び poor リスクの被験者の OS はニボルマブとイピリムマブの併用群とスニチニブ群でそれぞれ未達［95%CI：28.2，－］及び 26.0 カ月［95% CI：22.1，－］であり，ニボルマブとイピリムマブの併用療法のスニチニブに対する優越性が検証された（ハザード比：0.63［99.8%CI：0.44，0.89］，層別 log rank 検定：p<0.0001）．また，全リスクの被験者の OS でも同様の結果が得られ，ニボルマブとイピリムマブの併用療法のスニチニブに対する優越性が検証された（ハザード比：0.68［99.8%CI：0.49，0.95］，層別 log-rank 検定，p＝0.0003）．Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の PFS はそれぞれ 11.6 カ月［95%CI：8.7，15.5］及び 8.4 カ月［95%CI：7.0，10.8］であり，優越性は検証されなかった（ハザード比：0.82［99.1%CI：0.64，1.05］，層別 log rank 検定：p=0.0331）．Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の ORR はそれぞれ 41.6%［95% CI：36.9，46.5］及び 26.5%［95%CI：22.4，31.0］であり，ニボルマブとイピリムマブの併用群の 95%CI の下限はスニチニブ群の 95%CI の上限を上回った．

安全性について，ニボルマブとイピリムマブの併用療法での安全性プロファイルはスニチニブと比較して許容可能なものであった．また，ニボルマブとイピリムマブの併用療法において新たな安全性の懸念は認められなかった．データベースロック時までの治験薬の毒性による死亡はニボルマブとイピリムマブの併用療法で 7 名及びスニチニブ群で 4 名であった．全 Grade 及び Grade 3-4 の重篤な有害事象及び副作用，並びに投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率はニボルマブとイピリムマブの併用療法で高く，Grade 3-4 の有害事象及び副作用の発現率はニボルマブとイピリムマブの併用療法で低かった．全 Grade の有害事象及び副作用の発現率はニボルマブとイピリムマブの併用療法とスニチニブ群で同程度であった．

ニボルマブとイピリムマブの併用療法の安全性プロファイルは，intermediate リスク及び poor リスクの被験者と全リスクの被験者で明らかな違いはなかった．

多くの留意すべき有害事象及び免疫介在性有害事象は Grade 1-2 であり，ほとんどは回復又は推奨される治療ガイドラインで管理可能であった．

### 2） 独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言

[redacted]，20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，薬機審長発第[redacted]号）を実施した．本相談では，[redacted]について相談した．[redacted]に関して確定的な意見を示すことは困難であり，[redacted]に提出する必要があると考えることから，[redacted]との見解を得た．また，[redacted]との見解を得た．

以上の機構の見解を踏まえ，[redacted]本申請に至った．

### 3） RCC 以外の疾患を対象とした主な開発について

ニボルマブとイピリムマブの併用投与による RCC 以外の開発について，小野薬品，ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社（BMSKK）及び BMS 社が，非小細胞肺がん，肝細胞がん及び大腸がんなどを対象とした臨床試験を実施中である．

## 1.5.4 参考文献

1） Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol. 2007 Jul;19(7):813-24.

2） Graziani G, Tentori L, Navarra P. Ipilimumab: a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer. Pharmacol Res. 2012 Jan;65(1):9-22.

3） Intlekofer AM, Thompson CB. At the bench: preclinical rationale for CTLA-4 and PD-1 blockade as cancer immunotherapy. J Leukoc Biol. 2013 Jul;94(1):25-39.

4） Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. Mol Cell Biol. 2005 Nov;25(21):9543-53.

5） Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Mar 2;107(9):4275-80.

6） 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」

7） 日本泌尿器科学会編　腎癌診療ガイドライン　2011 年版　金原出版株式会社

8） 財団法人　がん研究振興財団　がんの統計'11

9） 公益財団法人　がん研究振興財団　がんの統計'16

10） Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. Int J Cancer. 2005 Mar 10;114(1):101-8.

11） Brennan P, van der Hel O, Moore LE, Zaridze D, Matveev V, Holcatova I, et al. Tobacco smoking, body mass index, hypertension, and kidney cancer risk in central and eastern europe. Br J Cancer. 2008 Dec 2;99(11):1912-5.

12） Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TR, Wegener G, Rustemeier J, et al. Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. Cancer Causes Control. 2010 Nov;21(11):1905-10.

13） Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, Ishiyama T, Seimo K, Kato T. Renal cell and transitional cell carcinoma in a japanese population undergoing maintenance dialysis. J Urol. 2005 Nov;174(5):1749-53.

14） Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: $O_2$ sensing and cancer. Nat Rev Cancer. 2008 Nov;8(11):865-73.

15） Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2004 Feb 1;22(3):454-63.

16） Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):293-300.

17） Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell

Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):141-8.

18）National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer Version 2.2018.

19）Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(Suppl 5):v58-v68.

20）日本泌尿器科学会編　腎癌診療ガイドライン　2017 年版　メディカルレビュー社

21）Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.

22）Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):722-31.

23）Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271-81.

24）Rini BI, Atkins MB. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma. Lancet Oncol. 2009 Oct;10(10):992-1000.

# 1.6 外国における使用状況等に関する資料

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国における使用状況

イピリムマブは，2011 年 3 月 25 日に米国で最初に承認され，その後 EU では 2011 年 7 月 13 日に承認されている（表 1.6.1-1）．2018 年 4 月 20 日時点で，世界 60 以上の国と地域で承認されている．

ニボルマブとイピリムマブとの併用療法の腎細胞がんに対する効能・効果に関しては，米国では 2018 年 4 月に承認され，EU では 2017 年 11 月に BMS 社が承認申請を行っている．

主な承認国の添付文書として米国添付文書の原文を添付し，その概要を表 1.6.1-2 に示した．

**表 1.6.1-1 外国における承認状況**

| 国名 | 販売名 | 承認年月日 | 剤形／含量 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|
| 米国 | YERVOY (ipilimumab) injection, for intravenous use | 2011 年 3 月 25 日<br>2017 年 7 月 21 日 | 50 mg/10 mL (5 mg/mL)<br>200 mg/40 mL (5 mg/mL) | 成人及び小児（12 歳以上）における切除不能又は転移性悪性黒色腫の治療を適応とする． | 3 週間ごとに合計 4 回，1 回あたり 3 mg/kg を 90 分かけて点滴静注する． |
| | | 2015 年 10 月 28 日 | | リンパ節全摘出を含む局所リンパ節への 1 mm を超える病理学的転移を伴う悪性黒色腫患者の根治切除後の術後補助療法 | 3 週間ごとに 4 回，1 回あたり 10 mg/kg を 90 分かけて点滴静注後，10mg/kg を 12 週間ごとに最長 3 年間投与する． |
| | | 2018 年 4 月 16 日 | | Intermediate 又は poor リスクの未治療の進行腎細胞癌に対するニボルマブとの併用療法を適応とする． | ニボルマブ 3 mg/kg を 30 分かけて点滴静注後，同日に YERVOY 1 mg/kg を 30 分かけて点滴静注する．この投与は 3 週間間隔で 4 回実施する．その後ニボルマブ 240 mg を 2 週間間隔または 480 mg を 4 週間間隔で 30 分かけて点滴静注する． |
| EU | YERVOY 5 mg/ml concentrate for solution for infusion | 2011 年 7 月 13 日<br>2013 年 10 月 31 日<br>2018 年 1 月 29 日 | 50 mg/10 ml<br>200 mg/40 ml | 成人の進行期（切除不能又は転移性）および 12 歳以上の青年期における悪性黒色腫の治療を適応とする． | 成人および 12 歳以上の青年期<br>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）を受けるべきである．<br>12 歳未満の小児<br>12 歳未満の小児に対するイピリムマブの安全性および有効性は確立されていない． |

## 表 1.6.1-2　米国添付文書の概要

| 国名 | 米国 |
|---|---|
| 販売名 | YERVOY (ipilimumab) injection, for intravenous use |
| 会社名 | Bristol-Myers Squibb Company（Princeton，NJ 08543 USA） |
| 一般的名称 | イピリムマブ |
| 承認年月日 | 2011 年 3 月 25 日 |
| 剤型・含量 | 注射剤：50 mg/10 mL（5 mg/mL）及び 200 mg/40 mL（5 mg/mL） |
| 効能・効果 | **1.1 切除不能又は転移性悪性黒色腫**<br>YERVOY（ipilimumab）は，成人及び小児（12 歳以上）における切除不能又は転移性悪性黒色腫の治療を適応とする［臨床試験（14.1）参照］．<br><br>**1.2 悪性黒色腫の術後補助療法**<br>YERVOY は，領域リンパ節への 1 mm を超える病理学的転移を有し，全リンパ節廓清を含む完全切除術を受けた皮膚黒色腫患者の術後補助療法を適応とする［臨床試験（14.2）参照］．<br><br>**1.3 進行腎細胞癌**<br>YERVOY は，Intermediate 又は poor リスクの未治療の進行腎細胞癌に対する nivolumab との併用療法を適応とする．［臨床成績（14.3）を参照］ |
| 用法・用量 | **2.1 切除不能又は転移性悪性黒色腫における推奨用量**<br>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．毒性が生じた場合は投与を延長することがあるもしれないが，初回投与から 16 週間以内に全ての投与を完了すること［臨床試験（14.1）参照］．<br><br>**2.2 悪性黒色腫の術後補助療法における推奨用量**<br>YERVOY の推奨用量は，3 週間ごとに 4 回，1 回あたり 10 mg/kg を 90 分間かけて点滴静注後，10mg/kg を 12 週間ごとに最長 3 年間とする［臨床試験（14.2）参照］．毒性が生じた場合は投与をとばし，延期はしない．<br><br>**2.3 進行腎細胞癌の推奨投与量**<br>nivolumab 3 mg/kg を 30 分かけて点滴静注後，同日に YERVOY 1 mg/kg を 30 分かけて点滴静注する．この投与は 3 週間間隔で 4 回実施する．［臨床成績（14.3）を参照］．併用投与 4 回完了後に nivolumab を単剤として：<br>・　240 mg を 2 週間間隔，または<br>・　480 mg を 4 週間間隔<br>のいずれかを，疾患進行または許容できない毒性が生じるまで 30 分かけて点滴静注する．開始前に nivolumab の添付文書を確認すること．<br><br>**2.4 推奨される投与の調節**<br>表 1 に YERVOY の用量調節の推奨を示す．YERVOY と nivolumab との併用投与において，投与延期する場合は，両剤を投与延期すること．nivolumab の用量調節の推奨については，nivolumab の USPI を参照すること．<br>軽度～中程度の注射部位反応が認められた場合は，投与を中断又は投与速度を遅らせること．重度あるいは生命を脅かす注射部位反応が認められた場合は，投与を中止すること．<br><br>**表 1：YERVOY の免疫性副作用が生じた場合に推奨される投与の調節** |

| 標的/臓器系 | 副作用（CTCAE v4） | 投与の調節 |
|---|---|---|
| 内分泌系 | 症候性の内分泌障害 | YERVOY の投与を延期する<br>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，YERVOY の投与を再開する． |
| | ・　症候性の副作用が 6 週間以上持続している<br>・　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 | YERVOY の投与を中止する |
| 眼科系 | Grade 2～4 の副作用<br>・　局所治療で 2 週間以内に Grade 1 に改善しない，又は<br>・　全身治療が必要である | YERVOY の投与を中止する |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | その他すべて | Grade 2 | YERVOY の投与を延期する<br>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，YERVOY の投与を再開する． |
| | | ・ Grade 2 の副作用が 6 週間以上持続している<br>・ 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<br>・ Grade 3 又は 4 | YERVOY の投与を中止する |
| 禁忌 | なし | | |
| 警告及び使用上の注意 | YERVOY の使用により，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］*<br>YERVOY を nivolumab と併用投与する場合，nivolumab と併用する YERVOY の投与完了後に投与される nivolumab の重篤なリスクに関する情報について，nivolumab の添付文書を確認すること．<br><br>**5.1 免疫性腸炎**<br>YERVOY の使用に伴い，致死的な症例を含む免疫性腸炎が発現することがある．<br>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．<br>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 ヵ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．3 から 5 日以内に副腎皮質ステロイド全身投与に無反応性もしくは症状が改善した後に再発がみられた免疫性腸炎の管理において TNF 阻害薬もしくは他の免疫抑制剤を追加することを考慮すること．<br>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（2.4）参照］*<br>**YERVOY 単独投与**<br>**転移性悪性黒色腫**<br>MDX010-20（NCT00094653）試験で YERVOY 3 mg/kg 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．<br>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 1.7 カ月（範囲：11 日～3.1 カ月），Grade 2 の腸炎を発現した患者では 1.4 カ月（範囲：2 日～4.3 カ月）であった．<br>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 16 日間（最長 3.2 か月）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 1.2 か月であった．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．<br>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．<br>**悪性黒色腫における術後補助療法**<br>CA184-029（NCT00636168）試験で YERVOY 10 mg/kg を受けていた患者では，76 例（16%）で Grade 3～5 の免疫性腸炎，68 例（14%）で Grade 2 の腸炎が生じた．7 例（1.5%）が腸管穿孔を生じ，3 例（0.6%）が合併症のために死亡した［副作用（6.1）参照］．<br>Grade 3～4 の腸炎の発症までの期間の中央値は 1.1 ヵ月（範囲：1 日～33.1 ヵ月），Grade 2 の腸炎に関しては 1.1 ヵ月（範囲：1 日～20.6 ヵ月）であった．<br>Grade 3～4 の腸炎を発現した患者 71 例（95%）が副腎皮質ステロイドの全身投与を受けた．投与期間の中央値は，4.7 ヵ月（最長 52.3 ヵ月）であった． | | |

| | |
|---|---|
| | 中等度の腸炎を発現した患者 68 例のうち，51 例（75%）が副腎皮質ステロイドの全身投与を受け，その投与期間の中央値は 3.5 ヵ月（最長 52.2 ヵ月）であった．ほぼインフリキシマブのみから構成される副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制療法は，Grade 3～4 の腸炎を発現した患者の 36%，Grade 2 の事象を発現した患者の 15%で使用された．<br>Grade 3～4 の免疫性腸炎を発現した患者 75 例のうち，86%は完全に回復し，3%は Grade 1 まで改善し，11%は改善しなかった．Grade 2 の腸炎を発現した患者 68 例のうち，94%は完全に回復し，3%は Grade 1 まで改善し，3%は改善しなかった．<br>**nivolumab との併用投与**<br>**YERVOY 1 mg/kg と nivolumab 3 mg/kg との併用**<br>**腎細胞癌**<br>免疫介在性大腸炎が患者の 10%（52/547）に発現した．発現までの期間の中央値は 1.7 ヶ月であった（範囲：2 日～19.2 ヶ月）．免疫介在性大腸炎が YERVOY と nivolumab との併用により永続的な中止に至ったのは患者の 3.5%，一時的な中止に至ったのは患者の 4.2%であった．大腸炎患者の約 83%は高用量コルチコステロイド（1 日当たりプレドニゾン換算で 40 mg 以上）を投与され，投与期間の中央値は 21 日（範囲：1 日～27 ヶ月）であった．患者の約 23%は，高用量コルチコステロイドにインフリキシマブの追加を必要とした．患者の 89%で完全消失を示した．YERVOY と nivolumab との併用により再開後に患者 2 例で大腸炎が再発した．<br><br>**5.2 免疫性肝炎**<br>YERVOY の使用に伴い，致死的な症例を含む免疫性肝炎が発現することがある．<br>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．<br>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 ヵ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（2.4）参照］*<br>**YERVOY 単独投与**<br>**転移性悪性黒色腫**<br>MDX010-20 試験で YERVOY 3 mg/kg 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．<br>**悪性黒色腫における術後補助療法**<br>CA184-029 試験で YERVOY 10mg/kg を投与されている患者のうち，51 名（11%）が Grade 3 から 4 の免疫介在性肝炎を，22 名（5%）が Grade 2 の免疫介在性肝炎を発症した．Grade 3 から 4 の肝炎を発症した患者 6 名に対して実施した肝生検では毒性または自己免疫性肝炎のエビデンスが示された．Grade 3 から 4 の肝炎発症までの時間の中央値は 2.0 ヵ月（範囲：1 日から 4.2 ヵ月），Grade 2 の肝炎発症までは 1.4 ヵ月（範囲：13 日から 6.5 ヵ月）だった．Grade 3 から 4 の免疫介在性肝炎を発症した患者 51 名のうち，肝炎が完全消失したのが 94%，Grade 1 までの改善が 4%，改善しなかったのが 2%だった．Grade 2 の免疫介在性肝炎を発症した患者 22 名のうち，肝炎が完全消失したのが 91%，改善しなかったのが 9%だった．<br>Grade 3 から 4 の肝炎を発症した患者のうち 46 名（90%）を全身性コルチコステロイドで治療した．治療期間の中央値は 4.4 ヵ月（最長 56.1 ヵ月）だった．中等度の肝炎を発症した患者のうち 16 名（73%）を全身性コルチコステロイドで治療した．治療期間の中央値は 2.6 ヵ月（最長 41.4 ヵ月）だった．<br>**Vemurafenib との併用投与**<br>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．<br>**nivolumab との併用投与**<br>**YERVOY 1 mg/kg と nivolumab 3 mg/kg との併用**<br>**腎細胞癌**<br>免疫介在性肝炎が患者の 7%（38/547）に発現した．発現までの期間の中央値は 2 ヶ月であった（範囲：14 日～26.8 ヶ月）．免疫介在性肝炎が YERVOY と nivolumab との併用により永続的な中止に至ったのは患者の 3.7%，一時的な中止に至ったのは患者の 3.1%であった．肝炎患者の約 92%が高用量コルチコステロイド（1 日当たりプレドニゾン換算 40 mg 以上）を投与され，投与期間の中央値は 1.0 ヶ月（範囲：1 日～4.0 ヶ月）であった．YERVOY を伴う nivolumab の再開後に患者の 87%で肝炎が無再発の完全消失を示した． |

| | |
|---|---|
| | **5.3 免疫性皮膚炎/皮膚有害反応**<br>YERVOY の使用に伴い，致死的な症例を含む免疫性皮膚炎が発現することがある．<br>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．<br>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 ヵ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（2.4）参照］*<br>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．<br>**YERVOY 単独投与**<br>**転移性悪性黒色腫**<br>MDX010-20 試験で YERVOY 3 mg/kg 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；Grade3～5）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．<br>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 22 日であり，最長で 4.0 カ月であった．<br>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 3.4 カ月であった．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 3.6 カ月であった．<br>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 15 日であった．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．<br>**悪性黒色腫における術後補助療法**<br>CA184-029 試験で YERVOY 10mg/kg を投与されている患者のうち，19 名（4%）が Grade 3 から 4 の免疫介在性皮膚炎を発症した．中等度（Grade 2）の皮膚炎炎を発症したのは 99 名（21%）だった．Grade 3 から 4 の皮膚炎発症までの時間の中央値は 14 日（範囲：5 日から 11.3 ヵ月），Grade 2 の皮膚炎発症までは 11 日（範囲：1 日から 16.6 ヵ月）だった．<br>Grade 3 から 4 の免疫介在性皮膚炎を発症した患者の 16 名（84%）を全身性コルチコステロイドで中央値で 21 日間（最長 49.2 ヵ月）治療した結果，中央値で 4.3 ヵ月（最大 44.4 ヵ月）で皮膚炎が完全消失した．全身性または局所性コルチコステロイドで治療しなかった患者 3 名（16%）のうち，2 名（11%）で完全消失し，1 名が Grade 1 に改善した．<br>Grade 2 の皮膚炎を発症した患者 99 名のうち，67 名（68%）を全身性コルチコステロイドを使用して中央値で 2.6 ヵ月治療，16 名（16%）を局所コルチコステロイドのみで治療し，16 名（16%）は全身性またはコルチコステロイドで治療しなかった。77 名（78%）で皮膚炎が完全消失し，15 名（15%）で軽度（Grade 1）まで改善したが，7 名（7%）は改善しなかった．<br>**nivolumab との併用投与**<br>**YERVOY 1 mg/kg と nivolumab 3 mg/kg との併用**<br>**腎細胞癌**<br>免疫介在性発疹が患者の 16.6%（91/547）に発現した．発現までの期間の中央値は 1.5 ヶ月であった（範囲：1 日～20.9 ヶ月）．免疫介在性発疹が YERVOY を伴う nivolumab の永続的な中止に至ったのは患者の 0.5%，一時的な中止に至ったのは患者の 2.9%であった．発疹患者の約 19%が高用量コルチコステロイド（1 日当たりプレドニゾン換算 40 mg 以上）を投与され，投与期間の中央値は 25 日（範囲：1 日～23.1 ヶ月）であった．患者の 64%で完全消失を示した．消失後に YERVOY を伴う nivolumab を再開した患者の約 3.6%で発疹が再発した．<br><br>**5.4 免疫性神経系副作用**<br>YERVOY の使用に伴い，致死的な症例を含む免疫性神経障害が発現することがある．<br>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．<br>*［用量・用法（2.4）参照］*<br>**YERVOY 単独投与**<br>**転移性悪性黒色腫** |

| | |
|---|---|
| | MDX010-20 で YERVOY 3 mg/kg を投与された患者で，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．<br>**悪性黒色腫の術後補助療法**<br>CA184-029 試験で YERVOY 10mg/kg を投与されている患者のうち，8 名（2%）が Grade 3 から 5 の免疫介在性ニューロパチーを発症した．唯一の死亡例はギランバレー症候群の合併症によるものだった*［副作用（6.1）を参照］*．1 名（0.2%）の患者が中等度の Grade 2 の免疫介在性ニューロパチーを発症した．<br>Grade 2 から 5 の免疫介在性ニューロパチーの患者 9 名の発症までの時間は 1.4 から 27.4 ヵ月だった．Grade 3 から 5 の 8 名の患者全員を全身性コルチコステロイドで治療し（範囲：3 日から 38.3 ヵ月），3 名にはタクロリムスも投与した．Grade 3 から 5 の免疫介在性ニューロパチーを発症した患者 8 名のうち 4 名で完全消失し，1 名で軽度（Grade 1）まで改善したが，3 名は改善しなかった．Grade 2 の免疫介在性ニューロパチーを発症した患者 1 名は，コルチコステロイドを使用しないでニューロパチーが完全消失した．<br><br>**5.5 免疫性内分泌障害**<br>YERVOY の使用に伴い，生命を脅かす症例を含む免疫性内分泌障害が発現することがある．<br>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．<br>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，臨床生化学検査，副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）値及び甲状腺機能検査を確認すること．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．<br>症候性の場合は，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（2.4）参照］*<br>**YERVOY 単独投与**<br>**転移性悪性黒色腫**<br>MDX010-20 試験で YERVOY 3 mg/kg 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 2.5 カ月であり，最長で 4.4 カ月であった．<br>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．<br>**悪性黒色腫の術後補助療法**<br>CA184-029 試験で YERVOY 10mg/kg を投与されている患者のうち，39 名（8%）が Grade 3 から 4 の免疫介在性内分泌障害を，93 名（20%）が Grade 2 の免疫介在性分泌障害を発症した．Grade 3 から 4 の免疫介在性内分泌障害を発症した 39 名のうち，35 名が下垂体機能低下症（副腎機能不全，性腺機能低下症，甲状腺機能低下症など，1 つまたは複数の二次的内分泌障害を伴う），3 名が甲状腺機能亢進症，1 名が原発性甲状腺機能低下症を発症していた．Grade 3 から 4 の免疫介在性内分泌障害の発症までの時間の中央値は 2.2 ヵ月（範囲：2 日から 8 ヵ月）だった．39 名のうち 27 名（69%）が免疫介在性内分泌障害を理由に入院し，4 名（10%）で解消が報告された．<br>Grade 2 の免疫介在性内分泌障害の患者 93 名のうち，74 名が原発性下垂体機能低下症（副腎機能不全，性腺機能低下症，甲状腺機能低下症など，1 つまたは複数の二次的内分泌障害を伴う），9 名が原発性甲状腺機能低下症，3 名が甲状腺機能亢進症，3 名が甲状腺機能低下症または亢進症を伴う甲状腺炎，2 名が性腺機能低下症，1 名が甲状腺機能亢進症と下垂体機能低下症の両方，1 名が甲状腺眼症を発症していた．Grade 2 の免疫介在性内分泌障害の発症までの時間の中央値は 2.1 ヵ月（範囲：9 日から 19.3 ヵ月）で，20%で解消が報告された．<br>124 名が Grade 2 から 4 の免疫介在性内分泌障害の治療として免疫抑制剤および／または副腎ホルモン補充療法を受けた．このうち，42 名（34%）がコルチコステロイドを中止することができた．73 名が Grade 2 から 4 の免疫介在性内分泌障害の治療として甲状腺ホルモンを投与された．このうち，14 名（19%）が甲状腺ホルモン補充治療を中止することができた．<br>**nivolumab との併用**<br>**YERVOY 1 mg/kg と nivolumab 3 mg/kg との併用**<br>**腎細胞癌**<br>**下垂体炎．**下垂体炎が患者の 4.6%（25/547）に発現した．発現までの期間の中央値は 2.8 ヶ月であった（範囲：1.3 ヶ月～7.3 ヶ月）．下垂体炎が YERVOY を伴う nivolumab の永続的な中止に至ったのは患者の 1.3%，一時的な中止に至ったのは患者の 2.6%であった．下垂体炎患者の約 72% |

| | |
|---|---|
| | がホルモン補充療法を投与され，60%が高用量コルチコステロイド（1 日当たりプレドニゾン換算 40 mg 以上）を投与され，投与期間の中央値は 10 日（範囲：1 日～1.6 ヶ月）であった．<br>**副腎機能不全．**副腎機能不全が患者の 7%（41/547）に発現した．発現までの期間の中央値は 3.4 ヶ月であった（範囲：2.0 ヶ月～22.3 ヶ月）．副腎機能不全が YERVOY を伴う nivolumab の永続的な中止に至ったのは患者の 1.3%，一時的な中止に至ったのは患者の 2.0%であった．副腎機能不全患者の約 93%がホルモン補充療法を投与され，18%が高用量コルチコステロイド（1 日当たりプレドニゾン換算 40 mg 以上）を投与され，投与期間の中央値は 12 日（範囲：1 日～5.6 ヶ月）であった．<br>**甲状腺機能低下症および甲状腺機能亢進症．**甲状腺機能低下症または甲状腺機能亢進症が患者の 22%（119/547）に発現した．発現までの期間の中央値は 2.2 ヶ月であった（範囲：1 日～21.4 ヶ月）．甲状腺機能低下症または甲状腺機能亢進症患者の約 76%がレボチロキシンを投与された．患者の 31%で消失を示した．<br>甲状腺機能亢進症が患者の 12%（66/547）に発現した．発現までの期間の中央値は 1.4 ヶ月であった（範囲：6 日～14.2 ヶ月）．甲状腺機能亢進症患者の約 14%がメチマゾールを投与され，3%がカルビマゾールを投与された．患者の 85%で消失を示した．<br>**1 型糖尿病．**糖尿病が患者の 2.7%（15/547）に発現した．発現までの期間の中央値は 3.2 ヶ月であった（範囲：19 日～16.8 ヶ月）．YERVOY を伴う nivolumab を糖尿病を発現した患者の 33%で一時的に中止し，20%で永続的に中止した．<br><br>**5.6 免疫介在性肺臓炎**<br>死亡例を含む免疫介在性肺臓炎が YERVOY を伴う nivolumab で発現する可能性がある．X 線画像で兆候について，また肺臓炎の症状について患者をモニタリングすること．中等度（Grade 2）またはより重度（Grade 3～4）の肺臓炎にプレドニゾン換算で 1～2 mg/kg/日の投与量でコルチコステロイドを投与し，その後コルチコステロイドを漸減すること．中等度～重度の兆候・症状を示す患者には YERVOY の投与を一時的に中止すること．生命を脅かす（Grade 4）肺臓炎には YERVOY を永続的に中止すること［用法・用量（2.4）を参照］．<br>**nivolumab との併用**<br>**YERVOY 1 mg/kg と nivolumab 3 mg/kg との併用**<br>**腎細胞癌**<br>免疫介在性肺臓炎が患者の 4.4%（24/547）に発現した．発現までの期間の中央値は 2.6 ヶ月であった（範囲：8 日～9.2 ヶ月）．免疫介在性肺臓炎が YERVOY を伴う nivolumab の永続的な中止に至ったのは患者の 2.0%，一時的な中止に至ったのは患者の 1.6%であった．肺臓炎患者の約 92%が高用量コルチコステロイド（1 日当たりプレドニゾン換算 40 mg 以上）を投与され，投与期間の中央値は 19 日（範囲：4 日～3.2 ヶ月）であった．患者の約 8%は，高用量コルチコステロイドにインフリキシマブの追加を必要とした．YERVOY を伴う nivolumab を再開後に患者の 79%で肺臓炎が無再発の完全消失を示した．<br><br>**5.7 免疫介在性腎炎および腎機能障害**<br>免疫介在性腎炎が YERVOY を伴う nivolumab で発現する場合がある．治療前および治療中は定期的に，血清クレアチニン上昇について患者をモニタリングすること．生命を脅かす（Grade 4）血清クレアチニン上昇にプレドニゾン換算で 1～2 mg/kg/日の投与量でコルチコステロイドを投与し，その後コルチコステロイドを漸減すること．中等度（Grade 2）～重度（Grade 3）の血清クレアチニン上昇にプレドニゾン換算で 0.5～1 mg/kg/日の投与量でコルチコステロイドを投与し，増悪するまたは改善を認めない場合，コルチコステロイドをプレドニゾン換算で 1～2 mg/kg/日に増量すること．中等度～重度の兆候・症状を示す患者には YERVOY を一時的に中止すること．生命を脅かす（Grade 4）血清クレアチニン上昇には YERVOY を永続的に中止すること［用法・用量（2.4）を参照］．<br>**nivolumab との併用**<br>**YERVOY 1 mg/kg を伴う nivolumab 3 mg/kg**<br>**腎細胞癌**<br>免疫介在性腎炎および腎機能障害が患者の 4.6%（25/547）に発現した．発現までの期間の中央値は 2.5 ヶ月であった（範囲：1 日～13.2 ヶ月）．免疫介在性腎炎および腎機能障害が YERVOY を伴う nivolumab の永続的な中止に至ったのは患者の 1.1%，一時的な中止に至ったのは患者の 2.7%であった．患者の約 76%が高用量コルチコステロイド（1 日当たりプレドニゾン換算 40 mg 以上）を投与され，投与期間の中央値は 15 日（範囲：1 日～5.9 ヶ月）であった．患者の 64%は完全消失を示した．YERVOY を伴う nivolumab を再開後に患者 1 名で腎炎または腎機能障害が再発した．<br><br>**5.8 免疫介在性脳炎**<br>免疫介在性脳炎が YERVOY を伴う nivolumab で発現する可能性がある．神経症状を示す患者の評価には，神経科医への相談，脳 MRI，および腰椎穿刺が含まれるが，これに限定されない．<br>新規に発現した中等度～重度の神経学的兆候・症状を示す患者の YERVOY を一時的に中止し，中等度～重度の神経機能悪化の感染性の原因やその他の原因を除外するため評価すること．他の病因が除外される場合，免疫介在性脳炎患者にプレドニゾン換算で 1～2 mg/kg/日の投与量でコルチコステロイドを投与し，その後コルチコステロイドを漸減すること．免疫介在性脳炎には YERVOY を永続的に中止すること［用法・用量（2.4）を参照］． |

| | |
|---|---|
| | **nivolumab との併用**<br>**YERVOY 1 mg/kg と nivolumab 3 mg/kg との併用**<br>**腎細胞癌**<br>曝露の約 4 ヶ月後に，免疫介在性脳炎が患者 1 名（0.2%）に発現した．<br><br>**5.9 注入反応**<br>重度の注入反応が YERVOY を伴う nivolumab で発現する可能性がある．重度または生命を脅かす注入反応を示す患者では YERVOY を中止すること．軽度または中等度の注入反応を示す患者には中断または注入速度を落とすこと［用法・用量（2.4）を参照］．<br>**nivolumab との併用**<br>**YERVOY 1 mg/kg と nivolumab 3 mg/kg との併用**<br>**腎細胞癌**<br>注入に伴う反応が患者の 5.1%（28/547）に発現した．<br><br>**5.10 眼症状を含むその他の免疫性副作用**<br>**YERVOY 単独投与**<br>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．<br>眼毒性の徴候または症状について患者を監視する．眼毒性の徴候または症状には視界不良や視力低下が含まれる．免疫介在性の眼毒性は,網膜剥離や永久的な視力喪失を伴う場合がある．ブドウ膜炎,虹彩炎,または上強膜炎を発症した患者に対しては,コルチコステロイドの点眼製剤を投与すること．免疫介在性眼疾患に局所免疫抑制療法が効果を示さない場合は,本剤の投与を永久に中止すること［「用法・用量（2.4）」を参照］．免疫介在性副作用とともにブドウ膜炎を発現した場合は,本剤を投与した患者に認められるフォークト・小柳・原田症候群について検討すること．永久的な視力喪失のリスクを低減するため,全身ステロイド投与による治療が必要となる場合がある．<br>**転移性悪性黒色腫**<br>MDX010-20 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：血球減少,腎炎，肺臓炎，髄膜炎，心膜炎，ブドウ膜炎，虹彩炎<br>**悪性黒色腫における術後補助療法**<br>CA184-029 で YERVOY を投与された患者では，以下の臨床的に重要な免疫系副作用が認められた（明記されていない場合は 1%未満）：血球減少,好中球増加症（2.1%），膵炎（1.3%），髄膜炎，肺臓炎，サルコイドーシス，心膜炎，ぶどう膜炎，致死性心筋炎*［副作用（6.1）参照］*．<br>**他の臨床経験**<br>YERVOY 0.1～20 mg/kg が投与された 21 の用量設定試験（2,478 例）を通じて，免疫性の副作用の可能性が高い以下の事象が報告された（明記されていない場合は 1%未満）：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，虹彩炎，白血球破砕性血管炎，多形紅斑，乾癬，関節炎，自己免疫性甲状腺炎，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，眼筋炎，,血球減少（2.5%）及び腎炎<br>**nivolumab との併用**<br>**YERVOY 1 mg/kg と nivolumab 3 mg/kg との併用投与**<br>**腎細胞癌**<br>nivolumab を YERVOY と併用投与すると，他の臨床的に重要で致死的な免疫介在性副作用を引き起こすことがある．免疫介在性副作用は YERVOY 治療の中止後に発現する可能性がある．あらゆる免疫介在性副作用の疑いについて，他の原因を除外すること．副作用の重篤性に基づき，YERVOY を永続的に中止または一時的に中止する，高用量コルチコステロイドを投与する，および適切な場合，ホルモン補充療法を開始すること．Grade 1 以下に改善し次第コルチコステロイドの漸減を開始し，1 ヶ月以上にわたって漸減を継続すること．事象の重篤性に基づき，コルチコステロイドの漸減を完了後に YERVOY の再開を検討すること．<br>単剤としてまたは YERVOY と併用投与された nivolumab の臨床試験において，以下のような臨床的に重要な免疫介在性副作用（一部は致命的な転帰）が患者の 1.0%未満で発現した：心筋炎，横紋筋融解症，筋炎，ぶどう膜炎，虹彩炎，膵炎，顔面および外転神経不全麻痺，脱髄，リウマチ性多発筋痛，自己免疫性ニューロパチー，ギラン・バレー症候群，下垂体機能低下症，全身性炎症反応症候群，胃炎，十二指腸炎，サルコイドーシス，組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病），運動機能障害，血管炎，再生不良性貧血，心膜炎，および筋無力症候群．<br><br>**5.11 胚-胎児毒性**<br>その作用機序及び動物試験から得られたデータに基づくと，妊婦に投与された場合，YERVOY は胎児に害を及ぼす可能性がある．動物生殖試験では，カニクイザルに器官形成期開始時から分娩まで ipilimumab を投与したところ，流産，死産及び早産（それに伴う出生体重の低下）の発現率が上昇し，乳児死亡率が用量依存的に増加した．ipilimumab の作用は妊娠中期及び後期で高いと考えられる．妊婦には，胎児に対する潜在的リスクを伝えること．生殖能がある女性には，YERVOY を含むレジメンの投与中及び YERVOY の最終投与から 3 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう助言すること*［特別な患者集団での使用（8.1, 8.3）参照］*． |
| 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/皮膚有害反応［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］
・ 免疫性神経系副作用［*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*］
・ 免疫介在性肺臓炎［*警告および使用上の注意（5.6）を参照*］.
・ 免疫介在性腎炎および腎機能障害［*警告および使用上の注意（5.7）を参照*］.
・ 免疫介在性脳炎［*警告および使用上の注意（5.8）を参照*］.
・ 注入反応［*警告および使用上の注意（5.9）を参照*］.
・ 眼症状を含むその他の免疫性副作用［*警告および使用上の注意（5.10）を参照*］
・ 胚-胎児毒性［*警告および使用上の注意（5.11）を参照*］

MDX010-20 試験で切除不能又は転移性悪性黒色腫のために YERVOY 3 mg/kg を受けていた患者では，単独療法を受けていた患者の 15%，gp100 ペプチドワクチンとの併用療法を受けていた患者の 12%が Grade 3～5 の免疫性副作用を生じた．CA184-029 試験で黒色腫の補助療法として YERVOY 10 mg/kg を受けていた患者では，41%が Grade 3～5 の免疫性副作用を生じた．

**6.1 臨床試験での経験**

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．
以下に記述したデータは，切除不能又は転移性黒色腫患者を対象としたランダム化試験（MDX010-20 試験）における YERVOY 3 mg/kg，切除済みの病期 IIIA（>1 mm のリンパ節転移あり），IIIB，及び IIIC（in-transit 転移なし）の皮膚黒色腫患者を対象としたランダム化試験（CA184-029 試験）における YERVOY 10 mg/kg への曝露を反映する．また，未治療の進行 RCC 患者を対象としたランダム化試験である CHECKMATE-214 (NCT02231749)の結果も以下に示す．この試験においては，YERVOY 1mg/kg と nivolumab 3mg/kg が併用投与された．
臨床的に重要な副作用は，MDX010-20 試験及び CA184-029 試験に加え，YERVOY を 0.1～20 mg/kg の用量で投与する 21 件の用量範囲試験（n=2478）で投与を受けた全部で 982 例の患者で評価された［警告及び使用上の注意（5.6）参照］.

**切除不能又は転移性悪性黒色腫**

ランダム化，二重盲検臨床試験（MDX010-20 試験）で，YERVOY の安全性を評価した．本試験では，前治療歴のある切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 643 例が，YERVOY 3 mg/kg の 4 回点滴静注単独療法（131 例），gp100 ペプチドワクチン（gp100）と YERVOY を併用投与（380 例），及び gp100 ペプチドワクチンを単独投与（132 例）の治療を受けた．［臨床試験（14.1）参照］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．
MDX010-20 試験では，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．
試験の患者集団特性：年齢の中央値は 57 歳（範囲：19～90），男性の割合は 59%，白人の割合は 94%，ベースライン ECOG performance status が 0 の割合は 56%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．
MDX010-20 試験で 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 2 に示す．

**表 2：MDX010-20 試験で発現した特定の副作用**

| | 患者の割合（%）[a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | YERVOY 3 mg/kg 131 例 | | YERVOY 3 mg/kg+gp100 380 例 | | gp100 132 例 | |
| 器官別大分類/基本語 | 全 Grade | Grade 3～5 | 全 Grade | Grade 3～5 | 全 Grade | Grade 3～5 |
| **全身障害および投与局所様態** | | | | | | |
| 疲労 | 41 | 7 | 34 | 5 | 31 | 3 |
| **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 |

[a] 本表に示した発現率は，因果関係の有無にかかわりなく，有害事象報告に基づく発現率である．

MDX010-20 試験で発現した重度，生命を脅かす，あるいは致命的な免疫性副作用の患者ごとの発現率を表 3 に示す．

**表 3：MDX010-20 試験で発現した重度～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 | | |
| 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] 致死的転帰を含む．
[b] 腸管穿孔を含む．
[c] 基礎的病因は確認されていない．

**悪性黒色腫における術後補助療法**
YERVOY の安全性は，切除済みの病期 IIIA（>1 mm のリンパ節転移あり），IIIB，及び IIIC（in-transit 転移なし）の皮膚黒色腫患者 945 例が 3 週間ごとに 4 回，1 回あたり YERVOY 10 mg/kg（n=471）又はプラセボ（n=474）を点滴静注後，10 mg/kg を Week 24 から 12 週間ごとに最長 3 年間受けたランダム化（1:1），二重盲検，プラセボ対照試験（CA184-029 試験）で評価された［臨床試験（14.2）参照］．本試験では，患者の 36%が 6 ヵ月を超えて，患者の 26%が 1 年を超えて YERVOY の投与を受けた．本試験で YERVOY の投与を受けた患者における投与回数の中央値は，4 回（範囲：1～16）であった．
CA184-029 試験では，黒色腫に対する全身療法歴，自己免疫疾患，全身免疫抑制療法が必要な病態がある患者，又は B 型肝炎，C 型肝炎又は HIV 検査陽性の患者が除外された．
試験母集団の特性は以下のとおりであった：年齢の中央値 51 歳（範囲：18～84 歳），男性 62%，白人 99%，ベースラインの ECOG パフォーマンスステータス 0（94%）．
患者の 52%では，副作用のために YERVOY が中止された．
CA184-029 試験で YERVOY の投与を受けた患者の 5%以上で生じ，プラセボ群より 5%以上多く発現した全 Grade の事象について，特定の副作用を表 4 に示す．

**表 4：CA184-029 試験で発現した特定の副作用**

| | 患者の割合（%）[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **YERVOY 10 mg/kg 471 例** | | **プラセボ 474 例** | |
| **器官別大分類/基本語** | 全 Grade | Grade 3～5 | 全 Grade | Grade 3～5 |
| **皮膚および皮下組織障害** | | | | |
| 発疹 | 50 | 2.1 | 20 | 0 |
| そう痒症 | 45 | 2.3 | 15 | 0 |
| **胃腸障害** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 下痢 | 49 | 10 | 30 | 2.1 |
| 悪心 | 25 | 0.2 | 18 | 0 |
| 大腸炎 [b] | 16 | 8 | 1.5 | 0.4 |
| 嘔吐 | 13 | 0.4 | 6 | 0.2 |
| **臨床検査** | | | | |
| 体重減少 | 32 | 0.2 | 9 | 0.4 |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | | | | |
| 疲労 | 46 | 2.3 | 38 | 1.5 |
| 発熱 | 18 | 1.1 | 4.9 | 0.2 |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | 33 | 0.8 | 18 | 0.2 |
| **代謝および栄養障害** | | | | |
| 食欲減退 | 14 | 0.2 | 3.4 | 0.2 |
| **精神障害** | | | | |
| 不眠症 | 10 | 0 | 4.4 | 0 |

[a] 本表に示した発現率は，因果関係の有無にかかわりなく，有害事象報告に基づく発現率である．
[b] 死亡 1 例を含む.

CA184-029 試験で YERVOY の投与を受けた患者の 10%以上で生じ，プラセボに比べて発現率が高い特定の臨床検査値異常を表 5 に示す.

**表 5：YERVOY の投与を受けた患者の≥10%で生じたベースラインからの臨床検査値増悪(CA184-029 試験)[a]**

| 検査 | ベースラインからの臨床検査値増悪が見られた患者の割合 [a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | YERVOY | | プラセボ | |
| | 全 Grade | Grade 3～4 | 全 Grade | Grade 3～4 |
| **化学検査** | | | | |
| ALT 増加 | 46 | 10 | 16 | 0 |
| AST 増加 | 38 | 9 | 14 | 0.2 |
| リパーゼ増加 [b] | 26 | 9 | 17 | 4.5 |
| アミラーゼ増加 [b] | 17 | 2.0 | 7 | 0.6 |
| アルカリホスファターゼ増加 | 17 | 0.6 | 6 | 0.2 |
| ビリルビン増加 | 11 | 1.5 | 9 | 0 |
| クレアチニン増加 | 10 | 0.2 | 6 | 0 |
| **血液学的検査** | | | | |
| ヘモグロビン減少 | 25 | 0.2 | 14 | 0 |

[a] 各検査の発生率は，ベースライン及び治験中 1 回以上の臨床検査測定値が利用できる患者数に基づく．リパーゼ及びアミラーゼ，YERVOY 群（範囲：466～470 例）及びプラセボ群（範囲：472～474 例）以外.
[b] リパーゼ及びアミラーゼ，YERVOY 群（範囲：447～448 例）及びプラセボ群（範囲：462～464 例）が対象.

CA184-029 試験で発現した重度，生命を脅かす，あるいは致命的な免疫性副作用の患者ごとの発現率を表 6 に示す.

**表 6：CA184-029 試験で発現した重度～致命的な免疫性副作用**

| | 患者の割合（%） |
|---|---|
| | **YERVOY 10 mg/kg 471 例** |
| 全ての免疫性副作用 | 41 |
| 腸炎 [a, b] | 16 |
| 肝炎 | 11 |
| 皮膚炎 | 4.0 |
| ニューロパチー [a] | 1.7 |
| 内分泌障害 | 8 |

| | |
|---|---|
| 下垂体機能低下症 | 7 |
| 原発性甲状腺機能低下症 | 0.2 |
| 甲状腺機能亢進症 | 0.6 |
| その他 | |
| 心筋炎 [a] | 0.2 |
| 髄膜炎 | 0.4 |
| 心膜炎 [c] | 0.2 |
| 肺臓炎 | 0.2 |
| ぶどう膜炎 | 0.2 |

[a] 致死的転帰を含む.
[b] 腸管穿孔を含む.
[c] 基礎的病因は確認されていない.

**他の臨床成績**
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.
**未治療の腎細胞癌**
YERVOY 1 mg/kg と nivolumab 3 mg/kg 併用投与の安全性が CHECKMATE-214 で評価された．この試験では，未治療の進行 RCC 患者 1082 名に YERVOY1 mg/kg と併用で nivolumab3 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与し，その後 nivolumab 単剤を 3 mg/kg の投与量（n=547）で 2 週ごとまたはスニチニブ 50 mg/日を 4 週間経口投与し，その後 2 週間休薬を各サイクルで実施（n=535）した無作為化非盲検試験である．［臨床成績（14.3）を参照］．治療期間の中央値は nivolumab＋YERVOY 治療を受けた患者で 7.9 ヶ月（範囲：1 日～21.4 ヶ月以上），スニチニブ治療を受けた患者で 7.8 ヶ月（範囲：1 日～20.2 ヶ月以上）であった．本試験では，nivolumab＋YERVOY 群の患者の 57%が 6 ヶ月超の治療を受け，患者の 38%が 1 年超の治療を受けた.
治験薬投与は副作用のため nivolumab＋YERVOY 投与患者の 31%，スニチニブ投与患者の 21%で中止した．nivolumab＋YERVOY を投与された患者の 54%，スニチニブを投与された患者の 43%が副作用のため投与延期となった．スニチニブ群では患者の 53%が減量を要したが，nivolumab＋YERVOY 治療群では減量が認められなかった．重篤な副作用は nivolumab＋YERVOY を投与された患者の 59%，スニチニブを投与された患者の 43%に発現した．nivolumab＋YERVOY 治療を受けた患者の 2%以上に報告された最も高頻度の重篤な副作用は，下痢，発熱，肺炎，肺臓炎，下垂体炎，急性腎障害，呼吸困難，副腎機能不全，および大腸炎であり，スニチニブ治療を受けた患者では，肺炎，胸水，および呼吸困難であった.
最もよく見られた副作用（nivolumab＋YERVOY 治療を受けた患者の 20%以上で報告）は，疲労，発疹，下痢，筋骨格痛，そう痒症，悪心，咳嗽，発熱，関節痛，および食欲減退であった.
nivolumab＋YERVOY 治療を受けた患者の 15%超に発現した副作用を表 7 に要約する.

**表 7：nivolumab＋YERVOY を投与された患者の 15%超で発現した Grade 1～4 の副作用（CHECKMATE-214）**

| | nivolumab＋YERVOY（n=547） | | スニチニブ（n=535） | |
|---|---|---|---|---|
| | 患者の割合（%） | | | |
| | Grade 1～4 | Grade 3～4 | Grade 1～4 | Grade 3～4 |
| 副作用 | 99 | 65 | 99 | 76 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | |
| 疲労 [a] | 58 | 8 | 69 | 13 |
| 発熱 | 25 | 0.7 | 17 | 0.6 |
| 浮腫 [b] | 16 | 0.5 | 17 | 0.6 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | | | |
| 咳嗽／湿性咳嗽 | 28 | 0.2 | 25 | 0.4 |
| 呼吸困難／労作性呼吸困難 | 20 | 2.4 | 21 | 2.1 |
| 胃腸障害 | | | | |
| 下痢 | 38 | 4.6 | 58 | 6 |
| 悪心 | 30 | 2.0 | 43 | 1.5 |
| 嘔吐 | 20 | 0.9 | 28 | 2.1 |
| 腹痛 | 19 | 1.6 | 24 | 1.9 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 便秘 | 17 | 0.4 | 18 | 0 |
| **皮膚および皮下組織障害** | | | | |
| 発疹 [c] | 39 | 3.7 | 25 | 1.1 |
| そう痒症／全身性そう痒症 | 33 | 0.5 | 11 | 0 |
| **内分泌障害** | | | | |
| 甲状腺機能低下症 | 18 | 0.4 | 27 | 0.2 |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | 19 | 0.9 | 23 | 0.9 |
| **代謝および栄養障害** | | | | |
| 食欲減退 | 21 | 1.8 | 29 | 0.9 |
| **筋骨格系および結合組織障害** | | | | |
| 筋骨格痛 [d] | 37 | 4.0 | 40 | 2.6 |
| 関節痛 | 23 | 1.3 | 16 | 0 |

毒性は NCI CTCAE v4 により Grade づけした.
a　無力症を含む.
b　末梢性浮腫，末梢腫脹を含む.
c　ざ瘡様皮膚炎，水疱性皮膚炎，剥脱性皮膚炎，薬疹，剥脱性発疹，紅斑性皮疹，毛孔性皮疹，全身性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，膿疱性皮疹，固定薬疹を含む.
d　背部痛，骨痛，筋骨格系胸痛，筋骨格不快感，筋肉痛，頚部痛，四肢痛，脊椎痛を含む.

nivolumab＋YERVOY 治療を受けた患者の 30%以上でベースライン時と比較して悪化した最もよく見られた臨床検査値異常は，リパーゼ増加，貧血，クレアチニン増加，ALT 増加，AST 増加，低ナトリウム血症，アミラーゼ増加，およびリンパ球減少症である．nivolumab＋YERVOY 治療を受けた患者の 15%超に発現した臨床検査値異常を表 8 に要約する.

**表 8：nivolumab＋YERVOY 投与中の患者の 15%超で発現したベースラインからの Grade 1～4 の臨床検査値異常の悪化（CHECKMATE-214）**

| 臨床検査値異常 | ベースラインからの臨床検査値が悪化した患者の割合 [a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | nivolumab＋YERVOY | | スニチニブ | |
| | Grade 1～4 | Grade 3～4 | Grade 1～4 | Grade 3～4 |
| **血液学的検査** | | | | |
| 貧血 | 43 | 3.0 | 64 | 9 |
| リンパ球減少症 | 36 | 5 | 63 | 14 |
| **血液生化学的検査** | | | | |
| リパーゼ増加 | 48 | 20 | 51 | 20 |
| クレアチニン増加 | 42 | 2.1 | 46 | 1.7 |
| ALT 増加 | 41 | 7 | 44 | 2.7 |
| AST 増加 | 40 | 4.8 | 60 | 2.1 |
| アミラーゼ増加 | 39 | 12 | 33 | 7 |
| 低ナトリウム血症 | 39 | 10 | 36 | 7 |
| アルカリホスファターゼ増加 | 29 | 2.0 | 32 | 1.0 |
| 高カリウム血症 | 29 | 2.4 | 28 | 2.9 |
| 低カリウム血症 | 21 | 0.4 | 35 | 0.6 |
| 低マグネシウム血症 | 16 | 0.4 | 26 | 1.6 |

[a]　各検査の発現は，ベースライン時および試験中の臨床検査測定で 1 回以上の両方が入手可能であった患者数に基づく：nivolumab＋YERVOY 群（範囲：患者 490～538 名）およびスニチニブ群（範囲：患者 485～523 名）.

ベースライン時に TSH が ULN 以下の患者では，スニチニブ群（61%）と比較して，nivolumab＋YERVOY 群（31%）で試験治療中に TSH が ULN よりも上昇した患者の割合が小さかった.

**6.2 市販後の経験**
YERVOY の承認後使用では，以下の副作用が特定されている．これらの副作用は規模が不明な母集団に由来する自発的な報告であるため，必ずしもその頻度を確実に推定できる，あるいは薬剤曝露との因果関係を確立できるとは限らない.
*皮膚および皮下組織障害*：好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS 症候群）

**6.3 免疫原性**
全ての治療用タンパク質と同様に，免疫原性の可能性がある．抗体形成の検出は，アッセイの感度と特異度に大きく依存する．それに加え，アッセイの抗体（中和抗体を含む）陽性が観察される場合，アッセイ法，標本の取り扱い，標本採取のタイミング，併用薬，および基礎疾患を含むいくつ

| | |
|---|---|
| | かの要因によって影響を受ける可能性がある．これらの理由により，以下に示す試験の ipilimumab の抗体発生を他の試験や他の製品の抗体発生と比較すると，誤解を招くおそれがある．<br><br>評価可能な切除不能又は転移性悪性黒色腫の患者 1024 例の 1.1%が，電気化学発光（ECL）法による試験で治療下で発現した抗 ipilimumab 抗体陽性（TE-ADAs）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．悪性黒色腫における術後補助療法のため Ipilimumab の投与を受けた 144 例の患者のうち 7 例（4.9%）及びプラセボの投与を受けた 156 例の患者のうち 7 例（4.5%）は改善された薬剤耐性を有する ECL アッセイを用いて TE-ADAs 陽性であった．<br>中和抗体陽性の患者はいなかった．TE-ADAs 陽性の患者では infusion reactoin は認められなかった．<br><br>Yervoy および nivolumab で治療を受け，抗 ipilimumab 抗体の存在が評価可能な患者のうち，抗 ipilimumab 抗体の発現は 6.3%であり，nivolumab 3 mg/kg 後に ipilimumab 1 mg/kg を 3 週ごとに用いた場合の ipilimumab に対する中和抗体をもつ患者はいなかった．抗 ipilimumab 抗体の存在により，注入反応の発現が増加したとする証拠はなかった．抗 nivolumab 抗体の存在が評価可能な患者のうち，抗 nivolumab 抗体の発現は 26.0%であり，nivolumab に対する中和抗体の発現は，nivolumab 3 mg/kg 後に ipilimumab 1 mg/kg を 3 週ごとに用いた場合，0.5%であった． |
| 薬物相互作用 | YERVOY において，薬物動態学的薬物相互作用に関する臨床試験は実施していない． |
| 特定の集団における使用 | **8.1 妊娠**<br>**リスクの概要**<br>動物試験から得られたデータ及びその作用機序に基づくと，妊婦に投与された場合，YERVOY は胎児に害を及ぼす可能性がある［臨床薬理（12.1）参照］．動物生殖試験では，カニクイザルに器官形成期開始時から分娩まで ipilimumab を投与したところ，流産，死産及び早産（それに伴う出生体重の低下）の発現率が上昇し，乳児死亡率が用量依存的に増加した（データ参照）．<br>Ipilimumab の作用は妊娠中期及び後期で高いと考えられる．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．妊婦の YERVOY 曝露に関するデータは不十分である．妊婦には，胎児に対する潜在的リスクを伝えること．<br>米国の一般母集団で臨床的に認識された主な先天異常及び流産の推定背景リスクは，それぞれ 2%～4%，15%～20%である．<br>YERVOY の投与を受けた女性の妊娠情報を収集するための妊娠安全性サーベイランス調査が構築されている．医療提供者には，患者を登録すること，あるいは患者に 1-844-593-7869 に電話して直接登録してもらうことが推奨される．<br>**データ**<br>**動物データ**<br>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 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．ipilimumab の投与はヒトでの臨床用量である ipilimumab 3 mg/kg での曝露量の約 2.6 から 7.2 倍となる曝露レベルであり，妊娠後期から，流産，死産及び早産（それに伴う出生体重の低下）が用量依存的に上昇し，及び乳児死亡率が上昇した．加えて，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）に曝露された幼齢サル 2 例の泌尿生殖器系に発生異常がみられた．幼齢雌サル 1 例では左腎及び尿管の一側性先天性腎無形成，幼齢雄サル 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．<br>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．<br><br>**8.2 授乳**<br>**リスクの概要**<br>YERVOY がヒト乳汁中に移行するか否かは不明である． *（データ参照）*YERVOY の乳汁生成への影響を評価したデータはない．女性へは，YERVOY 投与中及び最終投与から 3 カ月後までは授乳を中止するよう助言すること．<br>**データ**<br>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．<br><br>**8.3 生殖能のある女性及び男性** |

| | |
|---|---|
| | **避妊**<br>その作用機序に基づくと，妊婦に投与された場合，YERVOY は胎児に害を及ぼす可能性がある［特定の集団における使用（8.1）参照］．生殖能がある女性には，YERVOY の投与中及び YERVOY の最終投与から 3 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること．<br><br>**8.4 小児等への投与**<br>YERVOY の安全性及び有効性は，12 歳以上の小児患者で確立されている．この年齢群での YERVOY の使用は，成人を対象とした，適切な対照を置き，よく管理された YERVOY の試験由来のエビデンスに加え，3 mg/kg での曝露量が小児及び成人母集団で同等であることを示す母集団薬物動態データによって支持される．さらに，成人と 12 歳以上の小児患者では腫瘍の生物学的特性及び進行性黒色腫の疾患経過が類似しているため，成人のデータを小児患者に外挿することが可能となる．<br>12 歳未満の小児患者に対する安全性及び有効性は，確立されていない［用量・用法（2.1），臨床薬理（12.3），臨床試験（14）参照］．<br>YERVOY は 2 件の臨床試験において，全部で 45 例の小児患者で評価された．用量設定試験では，再発性又は難治性固形腫瘍の小児患者 33 例が検討された．年齢の中央値は 13 歳（範囲 2～21 歳）で，20 例が>12 歳であった．YERVOY は 3 週間ごとに 4 回，1 回あたり 1，3，5，10 mg/kg が 90 分間かけて点滴静注され，その後は 12 週間ごとに進行又は投与中止まで投与された．<br>YERVOY は，治療歴がある，又はない切除不能な病期 3 又は 4 の悪性黒色腫を有する>12 歳（範囲 12～16 歳）の小児患者 12 例を対象とした非盲検単群試験でも検討された．患者は 3 週間ごとに 4 回，90 分間かけて YERVOY 3 mg/kg（4 例）又は 10 mg/kg（8 例）の点滴静注を受けた．<br>両試験で YERVOY の投与を受けた>12 歳の黒色腫患者 17 例のうち，2 例が客観的奏功を生じ，1 例の部分奏功は 16 ヵ月にわたって持続した．黒色腫以外の固形癌患者で奏功は確認されなかった．<br>小児及び青年における YERVOY の全体的な安全性プロファイルは，成人の安全性プロファイルと一致した．<br><br>**小児の薬物動態（PK）**<br>成人を対象とした 4 件の第 2 相試験（N=521）及び 2 件の小児試験（N=44）の患者 565 例の利用可能なプールデータを用いた母集団 PK 解析に基づくと，体重で正規化した ipilimumab のクリアランスは成人患者と小児患者で類似していた．3 週間ごとの投与レジメンを受けている小児患者において，モデルでシミュレートした ipilimumab の血清中ピーク及びトラフ濃度の幾何平均（CV%）は，65.8（17.6%）及び 20.7（33.1%）mcg/mL（2～6 歳），70.1（19.6%）及び 19.6（42.9%）mcg/mL（6～<12 歳），73.3（20.6%）及び 17.8（50.8%）mcg/mL（12 歳以上）で，成人患者に類似していた．<br><br>**8.5 高齢者への投与**<br>MDX010-20（切除不能又は転移性悪性黒色腫）試験において，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．<br>CA184-029（悪性黒色腫における術後補助療法治療）試験には，年少の患者と反応が異なるかどうかを判断するのに十分な数の 65 歳以上の患者が登録されていなかった．<br>CHECKMATE-214（腎細胞癌）で YERVOY 1 mg/kg と共に投与される nivolumab 3 mg/kg に無作為割付された患者 550 名のうち，38%が 65 歳以上，8%が 75 歳以上であった．高齢患者と若年患者との間の安全性について，全体的な相違は報告されなかった．中等度～高リスクの高齢患者で，有効性についての全体的な相違は報告されなかった<br><br>**8.6 腎障害**<br>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］*<br>**8.7 肝障害**<br>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］* |
| 過量投与 | YERVOY の過量投与に関する情報はない． |
| 添付文書の改訂年月日 | 2018 年 4 月 |

**14.1 切除不能又は転移性悪性黒色腫**

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（MDX010-20 試験，NCT00094653）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

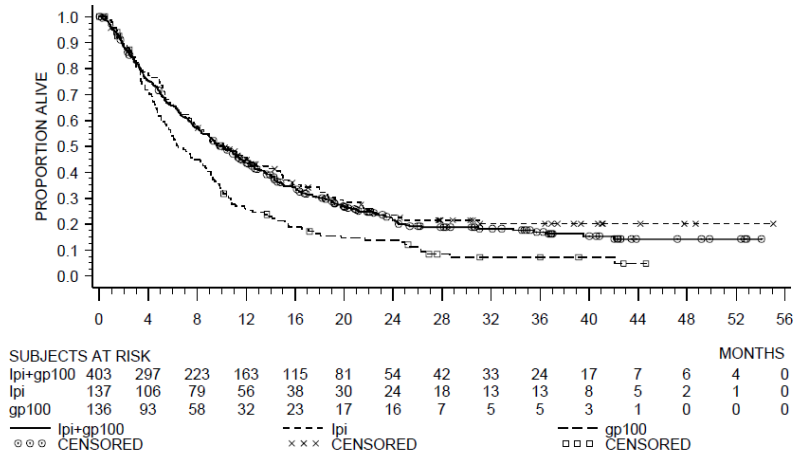
性の自己免疫疾患を有する患者又は臓器移植時の全身免疫抑制療法を施行中の患者は除外された．YERVOY／プラセボは 3 mg/kg の用量で 3 週間ごとに合計 4 回，点滴静注された．gp100／プラセボはペプチド 2 mg の用量で 3 週間ごとに合計 4 回，深部皮下注射された．抗腫瘍効果の評価は，Week 12 及び Week 24 とその後 3 ヵ月ごとに行った．Week 12 及び Week 24 で腫瘍縮小効果が認められた患者については，効果の持続性を確認するため，それぞれ Week 16 及び Week 28 の時点で評価を行った．
主要評価項目は，gp100 単独療法群と比較した 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 9 及び図 1 に示す．

**表 9：　全生存期間の結果**

| | YERVOY<br>137 例 | YERVOY+gp100<br>403 例 | gp100<br>136 例 |
|---|---|---|---|
| ハザード比（対 gp100） | 0.66 | 0.68 | |
| （95% CI） | (0.51, 0.87) | (0.55, 0.85) | |
| P 値 | p=0.0026[a] | p=0.0004 | |
| ハザード比（対 YERVOY） | | 1.04 | |
| （95% CI） | | (0.83, 1.30) | |
| 中央値（ヵ月） | 10 | 10 | 6 |
| （95% CI） | (8.0, 13.8) | (8.5, 11.5) | (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 ヵ月であり，YERVOY 単独療法及び gp100 単独療法群では未到達であった．

**14.2 悪性黒色種の術後補助療法**
黒色腫の補助療法に用いる YERVOY の安全性及び有効性は，組織学的に確定された切除済みの病期 IIIA（>1 mm のリンパ節転移あり），IIIB，及び IIIC（in-transit 転移なし）の皮膚黒色腫患者を対象としたランダム化（1:1），二重盲検，プラセボ対照試験（CA184-029 試験，NCT00636168）で検討された．患者は，3 週間ごとに 4 回，点滴静注としての YERVOY 10 mg/kg 又はプラセボに続き，12 週間ごとの YERVOY 10 mg/kg 又はプラセボを Week 24 から Week 156 まで（3 年），又は確立された疾患再発又は容認不可能な毒性の発現まで受けた．登録には，ランダム化前 12 週間以内の完全なリンパ節廓清を伴う黒色腫の完全切除が必要であった．黒色腫の前治療歴，自己免疫疾患，免疫抑制薬の使用歴又は併用がある患者は，不適格であった．ランダム化は，米国対がん合同委員会（AJCC）2002 分類（>1 mm のリンパ節転移がある病期 IIIA，病期 IIIB，1～3 個のリンパ節転移がある病期 IIIC，4 個以上のリンパ節転移がある病期 IIIC）による病期及び地域（北米，欧州，オーストラリア）ごとに層別化された．有効性の主要評価項目は，ランダム化した日から初回再発（局所，領域，又は遠隔転移）又は死亡のいずれか早い方までの期間と定義される，独立審査委員会が評価した IRC 評価による無再発生存期間（RFS）及び全生存期間であった．腫瘍評価は，最初の 3 年は 12 週間ごと，続いては 24 週間ごとに遠隔再発まで実施された．

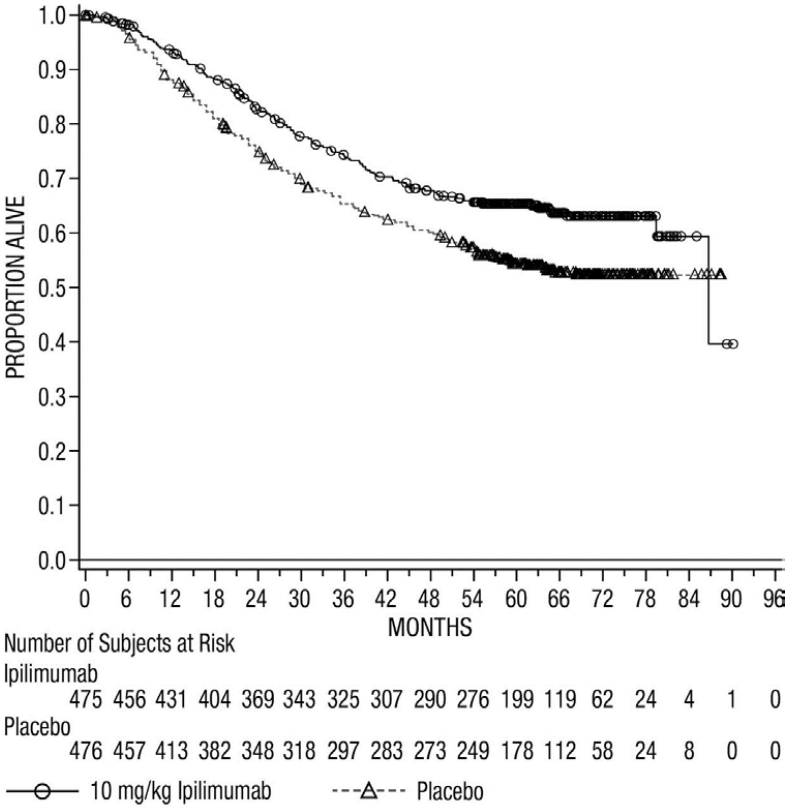
登録された患者 951 例のうち，475 例は YERVOY，476 例はプラセボを受けるようランダム化された．年齢の中央値は 51 歳（範囲：18～84），62%が男性，99%が白人で，94%の ECOG パフォーマンスステータスは 0 であった．病期に関しては，20%が>1 mm のリンパ節転移を有する病期 IIIA，44%が病期 IIIB，36%が病期 IIIC（in-transit 転移なし）であった．試験母集団の他の疾患特性は，以下のとおりであった：臨床的に触知可能なリンパ節（58%），2 個以上のリンパ節陽性（54%），原発病変の潰瘍化（42%）．
有効性の結果を表 10 及び図 2 に示す.

**表 10 CA184-029 試験の有効性結果**

| 無再発生存期間 | YERVOY 475 例 | | Placebo 476 例 |
|---|---|---|---|
| イベント数 | 234 (49%) | | 294 (62%) |
| 再発 | 220 | | 289 |
| 死亡 | 14 | | 5 |
| 中央値（ヵ月） | 26 | | 17 |
| （95% CI） | (19, 39) | | (14, 22) |
| ハザード比 | | 0.75 | |
| （95% CI） | | (0.64, 0.90) | |
| P 値（log-rank 検定） | | P<0.002 | |
| 全生存期間 | | | |
| イベント数 | | | |
| 死亡 | 162 (34%) | | 214 (45%) |
| ハザード比 | | 0.72 | |
| （95% CI） | | (0.58, 0.88) | |
| P 値（log-rank 検定 [a]） | | p<0.002 | |

[a] Disease stage で層別化された.

**図 2 全生存期間**




**14.3 未治療の進行腎細胞癌**

CHECKMATE-214（NCT02231749）は，未治療の進行腎細胞癌患者における無作為化（1:1）非盲検試験であった．患者は PD-L1 の発現状況によらず登録された．CHECKMATE-214 は，脳転移，活動性自己免疫性疾患，または全身免疫抑制を要する医学的状態のいずれかの既往または併発のある患者を除外した．患者は International Metastatic RCC Database Consortium（IMDC）予後スコアおよび地域により層別化された.

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料
## ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

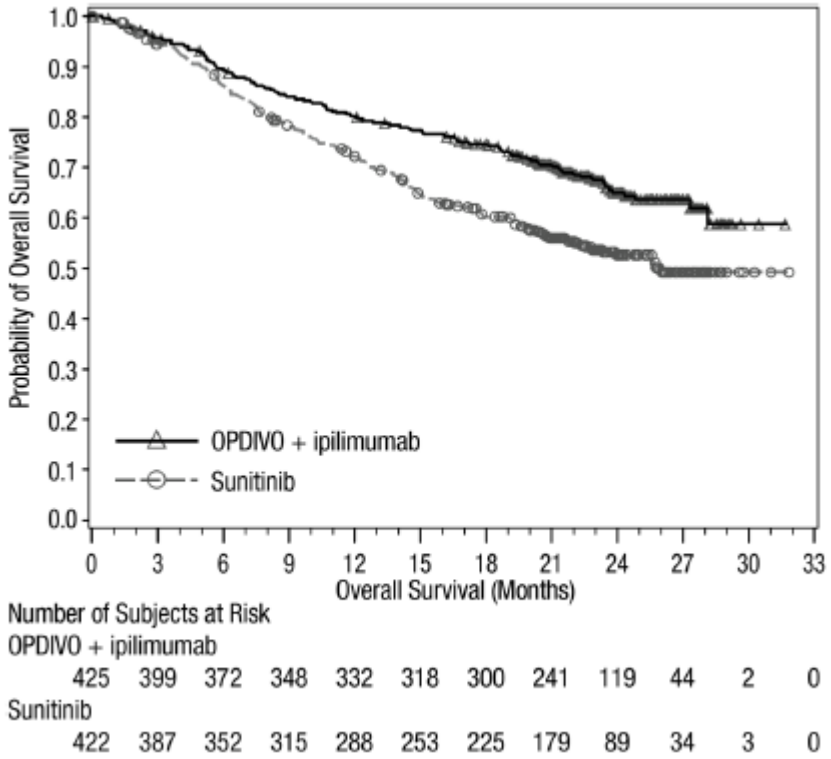
IMDC 基準により 6 つの予後危険因子の 1 つ以上をもつ Intermediate/poor リスク患者における有効性を評価した（腎細胞癌の最初の診断から無作為化までの期間が 1 年未満，karnofsky performance status 80%未満，ヘモグロビン正常値下限未満，修正カルシウム 10 mg/dL 超，血小板数正常値上限超，および絶対好中球正常値上限超）．
患者は，nivolumab 3 mg/kg＋YERVOY 1 mg/kg（n=425）を 3 週ごとに 4 回静脈内投与，その後 nivolumab 単剤 3 mg/kg を 2 週ごとまたはスニチニブ（n=422）50 mg を 4 週間経口投与，その後 2 週間休薬を各サイクル実施に無作為割付された．投与は疾患進行または許容できない毒性が生じるまで継続された．
年齢の中央値は 61 歳（範囲：21～85 歳）であり，38%が 65 歳以上，8%が 75 歳以上であった．患者の大多数は男性（73%），白人（87%）であり，患者の 26%でベースライン時の KPS が 70%～80%，74%で 90%～100%であった．
主要な有効性転帰指標は，Intermediate/poor リスク患者における OS，PFS（IRRC 評価），および確定した ORR（IRRC 評価）であった．この集団では，スニチニブと比較して，nivolumab＋YERVOY に無作為割付された患者の OS および ORR で統計的に有意な改善が示された（表 11 および図 3）．OS のベネフィットは PD-L1 発現レベルによらずみとめられた．試験では，PFS で統計的に有意な改善は示されなかった．CHECKMATE-214 における有効性の結果を表 11 および図 3 に示す．

**表 11：　有効性の結果－CHECKMATE-214**

| | **Intermediate/poor リスク** | |
|---|---|---|
| | **nivolumab＋YERVOY（n=425）** | **スニチニブ（n=422）** |
| | | |
| **全生存率** | | |
| 死亡（%） | 140 (32.9) | 188 (44.5) |
| 生存の中央値（月） | NE | 25.9 |
| ハザード比（99.8% CI）[a] | 0.63 (0.44, 0.89) | |
| p 値 [b,c] | <0.0001 | |
| **確定した客観的奏効率（95% CI）** | 41.6% (36.9, 46.5) | 26.5% (22.4, 31.0) |
| p 値 [d,e] | <0.0001 | |
| 完全奏功（CR） | 40 (9.4) | 5 (1.2) |
| 部分奏功（PR） | 137 (32.2) | 107 (25.4) |
| 奏功した期間の中央値（月，95% CI） | NE (21.8, NE) | 18.2 (14.8, NE) |
| **無増悪生存期間** | | |
| 疾患進行または死亡（%） | 228 (53.6) | 228 (54.0) |
| 中央値（月） | 11.6 | 8.4 |
| ハザード比（99.1% CI）[a] | 0.82 (0.64, 1.05) | |
| p 値 [b] | NS[f] | |

[a] 層別比例ハザードモデルに基づく
[b] 層別 log-rank 検定に基づく
[c] 統計的有意性を達するための p 値は alpha 0.002 と比較される
[d] 層別 DerSimonian-Laird 法に基づく
[e] 統計的有意性を達するための p 値は alpha 0.001 と比較される
[f] alpha level 0.009 で有意ではない

**図 3：　全生存率（Intermediate/poor 集団）**




CHECKMATE-214 では，さらに，IMDC 基準の favorable リスクの患者 249 名を nivolumab＋YERVOY（n=125）またはスニチニブ（n=124）に無作為割付した．これらの患者は有効性解析集団の一部として評価されなかった．nivolumab＋YERVOY を投与された favorable リスクの患者の OS では，スニチニブと比較して，ハザード比が 1.45 である（95% CI：0.75, 2.81）．favorable リスクの未治療腎細胞癌における nivolumab＋YERVOY の有効性は確立されていない．

### 1.6.2 外国の添付文書及び企業中核データシート（CCDS）

［米国添付文書］，［CCDS］の原文を添付する．

**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 use**
**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. 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. (2.4)**

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

**----------RECENT MAJOR CHANGES----------**

| | |
|---|---|
| Indications and Usage (1.3) | 4/2018 |
| Dosage and Administration (2.3, 2.4, 2.5) | 4/2018 |
| Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10) | 4/2018 |

**----------INDICATIONS AND USAGE----------**

YERVOY is a human cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4)-blocking antibody indicated for:

- Treatment of unresectable or metastatic melanoma in adults and pediatric patients (12 years and older). (1.1)
- Adjuvant treatment of patients with cutaneous melanoma with pathologic involvement of regional lymph nodes of more than 1 mm who have undergone complete resection, including total lymphadenectomy. (1.2)
- Treatment of patients with intermediate or poor risk, previously untreated advanced renal cell carcinoma, in combination with nivolumab. (1.3)

**----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------**

- Unresectable or metastatic melanoma:
  - 3 mg/kg administered intravenously over 90 minutes every 3 weeks for a total of 4 doses. (2.1)
- Adjuvant melanoma:
  - 10 mg/kg administered intravenously over 90 minutes every 3 weeks for 4 doses, followed by 10 mg/kg every 12 weeks for up to 3 years or until documented disease recurrence or unacceptable toxicity. (2.2)
- Advanced renal cell carcinoma:
  - Nivolumab 3 mg/kg administered intravenously over 30 minutes followed by YERVOY 1 mg/kg administered intravenously over 30 minutes on the same day, every 3 weeks for a maximum of 4 doses, then nivolumab 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks, administered intravenously over 30 minutes. (2.3)
- Permanently discontinue for severe adverse reactions. (2.4)

**----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------**

- Injection: 50 mg/10 mL (5 mg/mL) and 200 mg/40 mL (5 mg/mL) in a single-use vial. (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, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10)

- Immune-mediated hepatitis: Evaluate liver function tests before each dose of YERVOY. (5.2) Withhold for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening transaminase or total bilirubin elevation. (5.2)
- Immune-mediated endocrinopathies: Monitor clinical chemistries, ACTH level, and thyroid function tests prior to each dose. Evaluate at each visit for signs and symptoms of endocrinopathy. Institute hormone replacement therapy as needed. (5.5)
- Immune-mediated pneumonitis: Withhold for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening pneumonitis. (5.6)
- Immune-mediated nephritis and renal dysfunction: Monitor for changes in renal function. Withhold for moderate or severe and permanently discontinue for life-threatening serum creatinine elevation. (5.7)
- Immune-mediated encephalitis: Monitor for changes in neurologic function. Withhold for new-onset moderate to severe neurological signs or symptoms and permanently discontinue for immune-mediated encephalitis. (5.8)
- Infusion reactions: Discontinue for severe and life-threatening infusion reactions. Interrupt or slow the rate of infusion in patients with mild or moderate infusion reactions. (5.9)
- Embryo-fetal toxicity: Can cause fetal harm. Advise of potential risk to a fetus and use of effective contraception. (5.11, 8.1, 8.3)

**----------ADVERSE REACTIONS----------**

Most common adverse reactions (≥5%) with YERVOY as a single agent are fatigue, diarrhea, pruritus, rash, and colitis. Additional common adverse reactions at the 10 mg/kg dose (≥5%) include nausea, vomiting, headache, weight loss, pyrexia, decreased appetite, and insomnia. (6.1)

Most common adverse reactions (≥20%) with YERVOY in combination with nivolumab are fatigue, rash, diarrhea, musculoskeletal pain, pruritus, nausea, cough, pyrexia, arthralgia, and decreased appetite. (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----------**

- Lactation: Discontinue breastfeeding during treatment with YERVOY. (8.2)

**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.**

**Revised: 04/2018**

---

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS ***


**WARNING: IMMUNE-MEDIATED ADVERSE REACTIONS**
**1 INDICATIONS AND USAGE**
1.1 Unresectable or Metastatic Melanoma
1.2 Adjuvant Treatment of Melanoma
1.3 Advanced Renal Cell Carcinoma
**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
2.1 Recommended Dosing for Unresectable or Metastatic Melanoma
2.2 Recommended Dosing for Adjuvant Treatment of Melanoma
2.3 Recommended Dosing for RCC
2.4 Recommended Dose Modifications
2.5 Preparation and Administration
**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
**4 CONTRAINDICATIONS**
**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
5.1 Immune-Mediated Enterocolitis/Colitis
5.2 Immune-Mediated Hepatitis
5.3 Immune-Mediated Dermatitis/Skin Adverse Reactions
5.4 Immune-Mediated Neuropathies
5.5 Immune-Mediated Endocrinopathies
5.6 Immune-Mediated Pneumonitis
5.7 Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction
5.8 Immune-Mediated Encephalitis
5.9 Infusion Reactions
5.10 Other Immune-Mediated Adverse Reactions, Including Ocular Manifestations
5.11 Embryo-fetal Toxicity
**6 ADVERSE REACTIONS**
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
6.3 Immunogenicity
**7 DRUG INTERACTIONS**
**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**




Reference ID: 4248855

8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
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
**14 CLINICAL STUDIES**
14.1 Unresectable or Metastatic Melanoma
14.2 Adjuvant Treatment of Melanoma
14.3 Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma
**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

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



Reference ID: 4248855

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: IMMUNE-MEDIATED ADVERSE REACTIONS

**YERVOY can result in severe and fatal immune-mediated adverse reactions. 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 (2.4)]*.**

**Assess patients for signs and symptoms of enterocolitis, dermatitis, neuropathy, and endocrinopathy, and evaluate clinical chemistries including liver function tests, adrenocorticotropic hormone (ACTH) level, 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

### 1.1 Unresectable or Metastatic Melanoma

YERVOY is indicated for the treatment of unresectable or metastatic melanoma in adults and pediatric patients (12 years and older) *[see Clinical Studies (14.1)]*.

### 1.2 Adjuvant Treatment of Melanoma

YERVOY is indicated for the adjuvant treatment of patients with cutaneous melanoma with pathologic involvement of regional lymph nodes of more than 1 mm who have undergone complete resection, including total lymphadenectomy *[see Clinical Studies (14.2)]*.

### 1.3 Advanced Renal Cell Carcinoma

YERVOY, in combination with nivolumab, is indicated for the treatment of patients with intermediate or poor risk, previously untreated advanced renal cell carcinoma (RCC) *[see Clinical Studies (14.3)]*.



Reference ID: 4248855

# 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

## 2.1 Recommended Dosing for Unresectable or Metastatic Melanoma

The recommended dose of YERVOY is 3 mg/kg administered intravenously over 90 minutes every 3 weeks for a maximum of 4 doses. In the event of toxicity, doses may be delayed, but all treatment must be administered within 16 weeks of the first dose *[see Clinical Studies (14.1)]*.

## 2.2 Recommended Dosing for Adjuvant Treatment of Melanoma

The recommended dose of YERVOY is 10 mg/kg administered intravenously over 90 minutes every 3 weeks for 4 doses followed by 10 mg/kg every 12 weeks for up to 3 years *[see Clinical Studies (14.2)]*. In the event of toxicity, doses are omitted, not delayed.

## 2.3 Recommended Dosing for RCC

The recommended dose of nivolumab in combination with YERVOY is nivolumab 3 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes, followed by YERVOY 1 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes on the same day, every 3 weeks for 4 doses *[see Clinical Studies (14.3)]*. After completing 4 doses of the combination, administer nivolumab as a single agent, either:

- 240 mg every 2 weeks, or
- 480 mg every 4 weeks

administered as an intravenous infusion over 30 minutes until disease progression or unacceptable toxicity. Review the Full Prescribing Information for nivolumab prior to initiation.

## 2.4 Recommended Dose Modifications

Recommendations for YERVOY modifications are provided in Table 1. When YERVOY is administered in combination with nivolumab, if YERVOY is withheld, nivolumab should also be withheld. Review the Full Prescribing Information for nivolumab for recommended dose modifications.

Interrupt or slow the rate of infusion in patients with mild or moderate infusion reactions. Discontinue in patients with severe or life-threatening infusion reactions.



Reference ID: 4248855

**Table 1: Recommended Treatment Modifications for Immune-Mediated Adverse Reactions of YERVOY**

| Target/Organ System | Adverse Reaction (CTCAE v4) | Treatment Modification |
|---|---|---|
| Endocrine | Symptomatic endocrinopathy | Withhold YERVOY<br>Resume YERVOY in patients with complete or partial resolution of adverse reactions (Grade 0 to 1) and who are receiving less than 7.5 mg prednisone or equivalent per day. |
| | • Symptomatic reactions lasting 6 weeks or longer<br>• Inability to reduce corticosteroid dose to 7.5 mg prednisone or equivalent per day | Permanently discontinue YERVOY |
| Ophthalmologic | Grade 2 through 4 reactions<br>• not improving to Grade 1 within 2 weeks while receiving topical therapy or<br>• requiring systemic treatment | Permanently discontinue YERVOY |
| All Other | Grade 2 | Withhold YERVOY<br>Resume YERVOY in patients with complete or partial resolution of adverse reactions (Grade 0 to 1) and who are receiving less than 7.5 mg prednisone or equivalent per day. |
| | • Grade 2 reactions lasting 6 weeks or longer<br>• Inability to reduce corticosteroid dose to 7.5 mg prednisone or equivalent per day<br>• Grade 3 or 4 | Permanently discontinue YERVOY |

## 2.5 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.



Reference ID: 4248855

- 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.

When administered in combination with nivolumab, infuse nivolumab first followed by YERVOY on the same day. Use separate infusion bags and filters for each infusion.

# 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 50 mg/10 mL (5 mg/mL) and 200 mg/40 mL (5 mg/mL) as a clear to slightly opalescent, colorless to pale-yellow solution in a single-use vial.

# 4 CONTRAINDICATIONS

None.

# 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

YERVOY can result in severe and fatal immune-mediated reactions *[see Boxed Warning]*.

When YERVOY is administered in combination with nivolumab, review the nivolumab Full Prescribing Information for information on the serious risks of nivolumab administered after completion of YERVOY with nivolumab.

## 5.1 Immune-Mediated Enterocolitis/Colitis

Immune-mediated enterocolitis, including fatal cases, can occur with YERVOY.

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



Reference ID: 4248855

in some patients. Consider adding anti-TNF or other immunosuppressant agents for management of immune-mediated enterocolitis unresponsive to systemic corticosteroids within 3 to 5 days or recurring after symptom improvement.

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 (2.4)]*.

### *YERVOY as a Single Agent*

#### Metastatic Melanoma

In patients receiving YERVOY 3 mg/kg in MDX010-20 (NCT00094653), severe, life-threatening, or fatal (diarrhea of 7 or more stools above baseline, fever, ileus, peritoneal signs; Grade 3 to 5) immune-mediated enterocolitis occurred in 34 YERVOY-treated patients (7%), and moderate (diarrhea with up to 6 stools above baseline, abdominal pain, mucus or blood in stool; Grade 2) enterocolitis occurred in 28 YERVOY-treated patients (5%). Across all YERVOY-treated patients (n=511), 5 patients (1%) developed intestinal perforation, 4 patients (0.8%) died as a result of complications, and 26 patients (5%) were hospitalized for severe enterocolitis.

The median time to onset of Grade 3 to 5 enterocolitis was 1.7 months (range: 11 days to 3.1 months) and for Grade 2 enterocolitis was 1.4 months (range: 2 days to 4.3 months).

Twenty-nine patients (85%) with Grade 3 to 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 16 days (ranging up to 3.2 months) 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 1.2 months, and 25% were treated with high-dose corticosteroids for a median duration of 10 days prior to corticosteroid taper. Infliximab was administered to 5 (8%) of the 62 patients with moderate, severe, or life-threatening immune-mediated enterocolitis following inadequate response to corticosteroids.

Of the 34 patients with Grade 3 to 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.

#### Adjuvant Treatment of Melanoma

In patients receiving YERVOY 10 mg/kg in CA184-029 (NCT00636168), Grade 3 to 5 immune-mediated enterocolitis occurred in 76 patients (16%) and Grade 2 enterocolitis occurred in 68



Reference ID: 4248855

patients (14%). Seven patients (1.5%) developed intestinal perforation and 3 patients (0.6%) died as a result of complications *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The median time to onset for Grade 3 to 4 enterocolitis was 1.1 months (range: 1 day to 33.1 months) and for Grade 2 enterocolitis was 1.1 months (range: 1 day to 20.6 months).

Seventy-one patients (95%) with Grade 3 to 4 enterocolitis were treated with systemic corticosteroids. The median duration of treatment was 4.7 months (ranging up to 52.3 months).

Of the 68 patients with moderate enterocolitis, 51 patients (75%) were treated with systemic corticosteroids with a median duration of treatment of 3.5 months (ranging up to 52.2 months). Non-corticosteroids immunosuppression, consisting almost exclusively of infliximab, was used to treat 36% of patients with Grade 3 to 4 enterocolitis and 15% of patients with a Grade 2 event.

Of the 75 patients with Grade 3 to 4 immune-mediated enterocolitis, 86% experienced complete resolution, 3% experienced improvement to Grade 1, and 11% did not improve. Among the 68 patients with Grade 2 enterocolitis, 94% experienced complete resolution, 3% experienced improvement to Grade 1, and 3% did not improve.

***Nivolumab with YERVOY***

**Nivolumab 3 mg/kg with YERVOY 1 mg/kg**

***Renal Cell Carcinoma***

Immune-mediated colitis occurred in 10% (52/547) of patients. Median time to onset was 1.7 months (range: 2 days to 19.2 months). Immune-mediated colitis led to permanent discontinuation or withholding of nivolumab with YERVOY in 3.5% and 4.2% of patients, respectively. Approximately 83% of patients with colitis received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 21 days (range: 1 day to 27 months). Approximately 23% of patients required addition of infliximab to high-dose corticosteroids. Complete resolution occurred in 89% of patients. Two patients had recurrence of colitis after re-initiation of nivolumab with YERVOY.

## 5.2 Immune-Mediated Hepatitis

Immune-mediated hepatitis, including fatal cases, can occur with YERVOY.

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.



Reference ID: 4248855

Permanently discontinue YERVOY in patients with Grade 3 to 4 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 (2.4)]*.

### *YERVOY as a Single Agent*

#### Metastatic Melanoma

In patients receiving YERVOY 3 mg/kg in MDX010-20, 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 to 5) occurred in 8 YERVOY-treated patients (2%), with fatal hepatic failure in 0.2% and hospitalization in 0.4% of YERVOY-treated patients. An additional 13 patients (2.5%) 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.

#### Adjuvant Treatment of Melanoma

In patients receiving YERVOY 10 mg/kg in CA184-029, Grade 3 to 4 immune-mediated hepatitis occurred in 51 patients (11%) and moderate Grade 2 immune-mediated hepatitis occurred in 22 patients (5%). Liver biopsy performed in 6 patients with Grade 3 to 4 hepatitis showed evidence of toxic or autoimmune hepatitis. The median time to onset for Grade 3 to 4 hepatitis was 2.0 months (range: 1 day to 4.2 months) and for Grade 2 hepatitis was 1.4 months (range: 13 days to 6.5 months). Of the 51 patients with Grade 3 to 4 immune-mediated hepatitis, 94% experienced complete resolution, 4% experienced improvement to Grade 1, and 2% did not improve. Of the 22 patients with Grade 2 immune-mediated hepatitis, 91% experienced complete resolution and 9% did not improve.

Forty-six patients (90%) with Grade 3 to 4 hepatitis were treated with systemic corticosteroids. The median duration of treatment was 4.4 months (ranging up to 56.1 months). Sixteen patients (73%) with moderate hepatitis were treated with systemic corticosteroids. The median duration of treatment was 2.6 months (ranging up to 41.4 months).



Reference ID: 4248855

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).

***Nivolumab with YERVOY***

**Nivolumab 3 mg/kg with YERVOY 1 mg/kg**

***Renal Cell Carcinoma***

Immune-mediated hepatitis occurred in 7% (38/547) of patients. Median time to onset was 2 months (range: 14 days to 26.8 months). Immune-mediated hepatitis led to permanent discontinuation or withholding of nivolumab with YERVOY in 3.7% and 3.1% of patients, respectively. Approximately 92% of patients with hepatitis received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 1.0 month (range: 1 day to 4.0 months). Complete resolution occurred in 87% of patients without recurrence of hepatitis after re-initiation of nivolumab with YERVOY.

## 5.3 Immune-Mediated Dermatitis/Skin Adverse Reactions

Immune-mediated dermatitis, including fatal cases, can occur with YERVOY.

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 (2.4)]*.

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.

***YERVOY as a Single Agent***

Metastatic Melanoma

In patients receiving YERVOY 3 mg/kg in MDX010-20, severe, life-threatening, or fatal immune-mediated dermatitis (e.g., Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, or rash



Reference ID: 4248855

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

The median time to onset of moderate, severe, or life-threatening immune-mediated dermatitis was 22 days and ranged up to 4.0 months from the initiation of YERVOY.

Seven YERVOY-treated patients (54%) with severe dermatitis received high-dose corticosteroids (median dose 60 mg prednisone/day or equivalent) for up to 3.4 months followed by corticosteroid taper. Of these 7 patients, 6 had complete resolution; time to resolution ranged up to 3.6 months.

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 15 days, 7 (11%) were treated with only topical corticosteroids, and 31 (49%) did not receive systemic or topical corticosteroids. Forty-four patients (70%) with moderate dermatitis were reported to have complete resolution, 7 (11%) improved to mild (Grade 1) severity, and 12 (19%) had no reported improvement.

#### Adjuvant Treatment of Melanoma

In patients receiving YERVOY 10 mg/kg in CA184-029, Grade 3 to 4 immune-mediated dermatitis occurred in 19 patients (4%). There were 99 patients (21%) with moderate (Grade 2) dermatitis. The median time to onset for Grade 3 to 4 dermatitis was 14 days (range: 5 days to 11.3 months) and for Grade 2 dermatitis was 11 days (range: 1 day to 16.6 months).

Sixteen patients (84%) with Grade 3 to 4 dermatitis were treated with systemic corticosteroids for a median of 21 days (ranging up to 49.2 months) resulting in complete resolution of dermatitis within a median time of 4.3 months (range up to 44.4 months). Of the 3 patients (16%) not treated with systemic or topical corticosteroids, 2 (11%) had complete resolution and 1 had improvement to Grade 1.

Of the 99 patients with Grade 2 dermatitis, 67 (68%) were treated with systemic corticosteroids for a median of 2.6 months, 16 (16%) were treated with only topical corticosteroids and 16 (16%) did not receive systemic or topical corticosteroids. Seventy-seven patients (78%) had complete resolution, 15 (15%) improved to mild (Grade 1) severity, and 7 (7%) did not improve.

### *Nivolumab with YERVOY*

#### Nivolumab 3 mg/kg with YERVOY 1 mg/kg

#### *Renal Cell Carcinoma*

Immune-mediated rash occurred in 16.6% (91/547) of patients. Median time to onset was 1.5 months (range: 1 day to 20.9 months). Immune-mediated rash led to permanent discontinuation or



Reference ID: 4248855

withholding of nivolumab with YERVOY in 0.5% and 2.9% of patients, respectively. Approximately 19% of patients with rash received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 25 days (range: 1 day to 23.1 months). Complete resolution occurred in 64% of patients. Approximately 3.6% of patients who resumed nivolumab and YERVOY after resolution had recurrence of rash.

## 5.4 Immune-Mediated Neuropathies

Immune-mediated neuropathies, including fatal cases, can occur with YERVOY.

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 (2.4)]*.

### *YERVOY as a Single Agent*

#### Metastatic Melanoma

In patients receiving YERVOY 3 mg/kg in MDX010-20, 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.

#### Adjuvant Treatment of Melanoma

In patients receiving YERVOY 10 mg/kg in CA184-029, Grade 3 to 5 immune-mediated neuropathy occurred in 8 patients (2%); the sole fatality was due to complications of Guillain-Barré syndrome *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Moderate Grade 2 immune-mediated neuropathy occurred in 1 patient (0.2%).

The time to onset across the 9 patients with Grade 2 to 5 immune-mediated neuropathy ranged from 1.4 to 27.4 months. All 8 patients with Grade 3 to 5 neuropathy were treated with systemic corticosteroids (range: 3 days to 38.3 months) and 3 also received tacrolimus. Four of the 8 patients with Grade 3 to 5 immune-mediated neuropathy experienced complete resolution, 1 improved to Grade 1, and 3 did not improve. The single patient with Grade 2 immune-mediated neuropathy experienced complete resolution without the use of corticosteroids.



Reference ID: 4248855

## 5.5 Immune-Mediated Endocrinopathies

Immune-mediated endocrinopathies, including life-threatening cases, can occur with YERVOY.

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 clinical chemistries, adrenocorticotropic hormone (ACTH) level, and thyroid function tests 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 and consider referral to an endocrinologist. 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 (2.4)]*.

### *YERVOY as a Single Agent*

#### Metastatic Melanoma

In patients receiving YERVOY 3 mg/kg in MDX010-20, severe to life-threatening immune-mediated endocrinopathies (requiring hospitalization, urgent medical intervention, or interfering with activities of daily living; Grade 3 to 4) occurred in 9 YERVOY-treated patients (1.8%). 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 patients (2.3%) 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 2.5 months and ranged up to 4.4 months 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).

#### Adjuvant Treatment of Melanoma

In patients receiving YERVOY 10 mg/kg in CA184-029, Grade 3 to 4 immune-mediated endocrinopathies occurred in 39 patients (8%) and Grade 2 immune-mediated endocrinopathies in



Reference ID: 4248855

93 patients (20%). Of the 39 patients with Grade 3 to 4 immune-mediated endocrinopathies, 35 patients had hypopituitarism (associated with one or more secondary endocrinopathies, e.g., adrenal insufficiency, hypogonadism, and hypothyroidism), 3 patients had hyperthyroidism, and 1 had primary hypothyroidism. The median time to onset of Grade 3 to 4 immune-mediated endocrinopathy was 2.2 months (range: 2 days to 8 months). Twenty-seven of the 39 patients (69%) were hospitalized for immune-mediated endocrinopathies, and 4 patients (10%) were reported to have resolution.

Of the 93 patients with Grade 2 immune-mediated endocrinopathy, 74 had primary hypopituitarism (associated with one or more secondary endocrinopathy, e.g., adrenal insufficiency, hypogonadism, and hypothyroidism), 9 had primary hypothyroidism, 3 had hyperthyroidism, 3 had thyroiditis with hypo- or hyperthyroidism, 2 had hypogonadism, 1 had both hyperthyroidism and hypopituitarism, and 1 subject developed Graves' ophthalmopathy. The median time to onset of Grade 2 immune-mediated endocrinopathy was 2.1 months (range: 9 days to 19.3 months), and 20% were reported to have resolution.

One hundred twenty-four patients received systemic corticosteroids as immunosuppression and/or adrenal hormone replacement for Grade 2 to 4 immune-mediated endocrinopathy. Of these, 42 (34%) were able to discontinue corticosteroids. Seventy-three patients received thyroid hormones for treatment of Grade 2 to 4 immune-mediated hypothyroidism. Of these, 14 patients (19%) were able to discontinue thyroid replacement therapy.

***Nivolumab with YERVOY***

**Nivolumab 3 mg/kg with YERVOY 1 mg/kg**

***Renal Cell Carcinoma***

**Hypophysitis.** Hypophysitis occurred in 4.6% (25/547) of patients. Median time to onset was 2.8 months (range: 1.3 months to 7.3 months). Hypophysitis led to permanent discontinuation or withholding of nivolumab with YERVOY in 1.3% and 2.6% of patients, respectively. Approximately 72% of patients with hypophysitis received hormone replacement therapy and 60% received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 10 days (range: 1 day to 1.6 months).

**Adrenal Insufficiency.** Adrenal insufficiency occurred in 7% (41/547) of patients. Median time to onset was 3.4 months (range: 2.0 months to 22.3 months). Adrenal insufficiency led to permanent discontinuation or withholding of nivolumab with YERVOY in 1.3% and 2.0% of patients, respectively. Approximately 93% of patients with adrenal insufficiency received hormone replacement therapy and 18% received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 12 days (range: 1 day to 5.6 months).



Reference ID: 4248855

**Hypothyroidism and Hyperthyroidism.** Hypothyroidism or thyroiditis resulting in hypothyroidism occurred in 22% (119/547) of patients. Median time to onset was 2.2 months (range: 1 day to 21.4 months). Approximately 76% of patients with hypothyroidism or thyroiditis received levothyroxine. Resolution occurred in 31% of patients.

Hyperthyroidism occurred in 12% (66/547) of patients. Median time to onset was 1.4 months (range: 6 days to 14.2 months). Approximately 14% of patients with hyperthyroidism received methimazole and 3% received carbimazole. Resolution occurred in 85% of patients.

**Type 1 Diabetes Mellitus.** Diabetes occurred in 2.7% (15/547) of patients. Median time to onset was 3.2 months (range: 19 days to 16.8 months). Nivolumab with YERVOY was withheld in 33% of patients and permanently discontinued in 20% of patients who developed diabetes.

## 5.6 Immune-Mediated Pneumonitis

Immune-mediated pneumonitis, including fatal cases, can occur with nivolumab with YERVOY. Monitor patients for signs with radiographic imaging and for symptoms of pneumonitis. Administer corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents for moderate (Grade 2) or more severe (Grade 3-4) pneumonitis, followed by corticosteroid taper. Withhold YERVOY dosing in patients with moderate to severe signs and symptoms. Permanently discontinue YERVOY for life-threatening (Grade 4) pneumonitis *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

***Nivolumab with YERVOY***

**Nivolumab 3 mg/kg with YERVOY 1 mg/kg**

***Renal Cell Carcinoma***

Immune-mediated pneumonitis occurred in 4.4% (24/547) of patients. Median time to onset was 2.6 months (range: 8 days to 9.2 months). Immune-mediated pneumonitis led to permanent discontinuation or withholding of nivolumab with YERVOY in 2.0% and 1.6% of patients, respectively. Approximately 92% of patients with pneumonitis received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 19 days (range: 4 days to 3.2 months). Approximately 8% of patients required addition of infliximab to high-dose corticosteroids. Complete resolution occurred in 79% of patients without recurrence of pneumonitis after re-initiation of nivolumab with YERVOY.

## 5.7 Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction

Immune-mediated nephritis can occur with nivolumab with YERVOY. Monitor patients for elevated serum creatinine prior to and periodically during treatment. Administer corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents followed by corticosteroid taper for life-



Reference ID: 4248855

threatening (Grade 4) increased serum creatinine. Administer corticosteroids at a dose of 0.5 to 1 mg/kg/day prednisone equivalents for moderate (Grade 2) or severe (Grade 3) increased serum creatinine, if worsening or no improvement occurs, increase dose of corticosteroids to 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents. Withhold YERVOY dosing in patients with moderate to severe signs and symptoms. Permanently discontinue YERVOY for life-threatening (Grade 4) increased serum creatinine *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

***Nivolumab with YERVOY***

**Nivolumab 3 mg/kg with YERVOY 1 mg/kg**

***Renal Cell Carcinoma***

Immune-mediated nephritis and renal dysfunction occurred in 4.6% (25/547) of patients. Median time to onset was 2.5 months (range: 1 day to 13.2 months). Immune-mediated nephritis and renal dysfunction led to permanent discontinuation or withholding of nivolumab with YERVOY in 1.1% and 2.7% of patients, respectively. Approximately 76% of patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 15 days (range: 1 day to 5.9 months). Complete resolution occurred in 64% of patients. One patient had recurrence of nephritis or renal dysfunction after re-initiation of nivolumab with YERVOY.

## 5.8 Immune-Mediated Encephalitis

Immune-mediated encephalitis can occur with nivolumab with YERVOY. Evaluation of patients with neurologic symptoms may include, but not be limited to, consultation with a neurologist, brain MRI, and lumbar puncture.

Withhold YERVOY in patients with new-onset moderate to severe neurologic signs or symptoms and evaluate to rule out infectious or other causes of moderate to severe neurologic deterioration. If other etiologies are ruled out, administer corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents for patients with immune-mediated encephalitis, followed by corticosteroid taper. Permanently discontinue YERVOY for immune-mediated encephalitis *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

***Nivolumab with YERVOY***

**Nivolumab 3 mg/kg with YERVOY 1 mg/kg**

***Renal Cell Carcinoma***

Immune-mediated encephalitis occurred in one patient (0.2%) after approximately 4 months of exposure.



Reference ID: 4248855

## 5.9 Infusion Reactions

Severe infusion reactions can occur with nivolumab with YERVOY. Discontinue YERVOY in patients with severe or life-threatening infusion reactions. Interrupt or slow the rate of infusion in patients with mild or moderate infusion reactions *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

***Nivolumab with YERVOY***

**Nivolumab 3 mg/kg with YERVOY 1 mg/kg**

***Renal Cell Carcinoma***

Infusion-related reactions occurred in 5.1% (28/547) of patients.

## 5.10 Other Immune-Mediated Adverse Reactions, Including Ocular Manifestations

***YERVOY as a Single Agent***

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.

Monitor patients for signs or symptoms of ocular toxicity, which may include blurred vision and reduced visual acuity. Immune-mediated ocular toxicity may be associated with retinal detachment or permanent vision loss. 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 (2.4)]*. If uveitis occurs in combination with other immune-mediated adverse reactions, consider a Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome, which has been observed in patients receiving YERVOY and may require treatment with systemic steroids to reduce the risk of permanent vision loss.

### Metastatic Melanoma

In MDX010-20, the following clinically significant immune-mediated adverse reactions were seen in less than 1% of YERVOY-treated patients: cytopenias, nephritis, pneumonitis, meningitis, pericarditis, uveitis, and iritis.

### Adjuvant Treatment of Melanoma

In CA184-029, the following clinically significant immune-mediated adverse reactions were seen in less than 1% of YERVOY-treated patients unless specified: cytopenias, eosinophilia (2.1%), pancreatitis (1.3%), meningitis, pneumonitis, sarcoidosis, pericarditis, uveitis, and fatal myocarditis *[see Adverse Reactions (6.1)]*.



Reference ID: 4248855

### Other Clinical Experience

Across 21 dose-ranging trials administering YERVOY at doses of 0.1 to 20 mg/kg (n=2478), the following likely immune-mediated adverse reactions were also reported with less than 1% incidence unless specified: angiopathy, temporal arteritis, vasculitis, polymyalgia rheumatica, conjunctivitis, blepharitis, episcleritis, scleritis, iritis, leukocytoclastic vasculitis, erythema multiforme, psoriasis, arthritis, autoimmune thyroiditis, neurosensory hypoacusis, autoimmune central neuropathy (encephalitis), myositis, polymyositis, ocular myositis, cytopenias (2.5%), and nephritis.

***Nivolumab with YERVOY***

**Nivolumab 3 mg/kg with YERVOY 1 mg/kg**

***Renal Cell Carcinoma***

Nivolumab in combination with YERVOY can cause other clinically significant and potentially fatal immune-mediated adverse reactions. Immune-mediated adverse reactions may occur after discontinuation of YERVOY therapy. For any suspected immune-mediated adverse reactions, exclude other causes. Based on the severity of the adverse reaction, permanently discontinue or withhold YERVOY, administer high-dose corticosteroids, and if appropriate, initiate hormone-replacement therapy. Upon improvement to Grade 1 or less, initiate corticosteroid taper and continue to taper over at least 1 month. Consider restarting YERVOY after completion of corticosteroid taper based on the severity of the event.

Across clinical trials of nivolumab administered as a single agent or in combination with YERVOY, the following clinically significant immune-mediated adverse reactions, some with fatal outcome, occurred in less than 1.0% of patients: myocarditis, rhabdomyolysis, myositis, uveitis, iritis, pancreatitis, facial and abducens nerve paresis, demyelination, polymyalgia rheumatica, autoimmune neuropathy, Guillain-Barré syndrome, hypopituitarism, systemic inflammatory response syndrome, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis), motor dysfunction, vasculitis, aplastic anemia, pericarditis, and myasthenic syndrome.

## 5.11 Embryo-fetal Toxicity

Based on its mechanism of action and data from animal studies, YERVOY can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of ipilimumab to cynomolgus monkeys from the onset of organogenesis through delivery resulted in higher incidences of abortion, stillbirth, premature delivery (with corresponding lower birth weight), and higher incidences of infant mortality in a dose-related manner. The effects of



Reference ID: 4248855

ipilimumab are likely to be greater during the second and third trimesters of pregnancy. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with a YERVOY-containing regimen and for 3 months after the last dose of YERVOY *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

# 6 ADVERSE REACTIONS

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

- Immune-mediated enterocolitis/colitis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Immune-mediated hepatitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Immune-mediated dermatitis/skin adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Immune-mediated neuropathies *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Immune-mediated endocrinopathies *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Immune-mediated pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- Immune-mediated nephritis and renal dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- Immune-mediated encephalitis *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.
- Infusion reactions *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.
- Other immune-mediated adverse reactions, including ocular manifestations *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.
- Embryo-fetal toxicity *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

In patients receiving YERVOY 3 mg/kg for unresectable or metastatic melanoma in MDX010-20, 15% of patients receiving monotherapy and 12% of patients treated in combination with gp100 peptide vaccine experienced Grade 3 to 5 immune-mediated reactions. In patients receiving YERVOY 10 mg/kg for adjuvant treatment of melanoma in CA184-029, 41% experienced Grade 3 to 5 immune-mediated reactions.

## 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 data described below reflect exposure to YERVOY 3 mg/kg as a single agent in MDX010-20, a randomized trial in patients with unresectable or metastatic melanoma and to YERVOY 10 mg/kg as a single agent in CA184-029, a randomized trial in patients with resected Stage IIIA (>1 mm nodal involvement), IIIB, and IIIC (with no in-transit metastases) cutaneous melanoma. Also described below are the data from CHECKMATE-214 (NCT02231749), a randomized trial in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma. In this trial, nivolumab 3 mg/kg was given in combination with YERVOY 1 mg/kg.



Reference ID: 4248855

Clinically significant adverse reactions were evaluated in a total of 982 patients treated in MDX010-20 and CA184-029 and in 21 dose-ranging trials (n=2478) administering YERVOY at doses of 0.1 to 20 mg/kg *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

### Unresectable or Metastatic Melanoma

The safety of YERVOY was evaluated in MDX010-20, a randomized, double-blind clinical trial in which 643 previously treated patients with unresectable or metastatic melanoma received YERVOY 3 mg/kg for 4 doses given by intravenous infusion as a single agent (n=131), YERVOY with an investigational gp100 peptide vaccine (gp100) (n=380), or gp100 peptide vaccine as a single agent (n=132) *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients in the trial received a median of 4 doses (range: 1 to 4 doses).

MDX010-20 excluded patients with active autoimmune disease or those receiving systemic immunosuppression for organ transplantation.

The trial population characteristics were: median age 57 years (range: 19 to 90), 59% male, 94% white, and baseline ECOG performance status 0 (56%).

YERVOY was discontinued for adverse reactions in 10% of patients.

Table 2 presents selected adverse reactions from MDX010-20, 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 to 5 events.



Reference ID: 4248855

**Table 2: Selected Adverse Reactions in MDX010-20**

| | Percentage (%) of Patients[a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | YERVOY 3 mg/kg n=131 | | YERVOY 3 mg/kg+gp100 n=380 | | gp100 n=132 | |
| **System Organ Class/ Preferred Term** | Any Grade | Grade 3 to 5 | Any Grade | Grade 3 to 5 | Any Grade | Grade 3 to 5 |
| **General Disorders and Administration-Site Conditions** | | | | | | |
| Fatigue | 41 | 7 | 34 | 5 | 31 | 3 |
| **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 |

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

Table 3 presents the per-patient incidence of severe, life-threatening, or fatal immune-mediated adverse reactions from MDX010-20.



Reference ID: 4248855

**Table 3: Severe to Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions in MDX010-20**

| | 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 |
| **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.

## Adjuvant Treatment of Melanoma

The safety of YERVOY was evaluated in CA184-029, a randomized (1:1), double-blind, placebo-controlled trial in which 945 patients with resected Stage IIIA (>1 mm nodal involvement), IIIB, and IIIC (with no in-transit metastases) cutaneous melanoma received YERVOY 10 mg/kg (n=471) or placebo (n=474) administered as an intravenous infusion for 4 doses every 3 weeks followed by 10 mg/kg every 12 weeks beginning at Week 24 up to a maximum of 3 years *[see Clinical Studies (14.2)]*. In this trial, 36% of patients received YERVOY for longer than 6 months and 26% of patients received YERVOY for longer than 1 year. YERVOY-treated patients in the trial received a median of 4 doses (range: 1 to 16).

CA184-029 excluded patients with prior systemic therapy for melanoma, autoimmune disease, a condition requiring systemic immunosuppression, or a positive test for hepatitis B, hepatitis C, or HIV.

The trial population characteristics were: median age 51 years (range: 18 to 84 years), 62% male, 99% white, and baseline ECOG performance status 0 (94%).



Reference ID: 4248855

YERVOY was discontinued for adverse reactions in 52% of patients.

Table 4 presents selected adverse reactions from CA184-029 which occurred in at least 5% of YERVOY-treated patients and with at least 5% increased incidence over the placebo group for all-grade events.

**Table 4: Selected Adverse Reactions in CA184-029**

| | Percentage (%) of Patients[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | YERVOY 10 mg/kg n=471 | | Placebo n=474 | |
| **System Organ Class/ Preferred Term** | Any Grade | Grade 3 to 5 | Any Grade | Grade 3 to 5 |
| **Skin and Subcutaneous Tissue Disorders** | | | | |
| Rash | 50 | 2.1 | 20 | 0 |
| Pruritus | 45 | 2.3 | 15 | 0 |
| **Gastrointestinal Disorders** | | | | |
| Diarrhea | 49 | 10 | 30 | 2.1 |
| Nausea | 25 | 0.2 | 18 | 0 |
| Colitis[b] | 16 | 8 | 1.5 | 0.4 |
| Vomiting | 13 | 0.4 | 6 | 0.2 |
| **Investigations** | | | | |
| Weight Decreased | 32 | 0.2 | 9 | 0.4 |
| **General Disorders and Administration-Site Conditions** | | | | |
| Fatigue | 46 | 2.3 | 38 | 1.5 |
| Pyrexia | 18 | 1.1 | 4.9 | 0.2 |
| **Nervous System Disorders** | | | | |
| Headache | 33 | 0.8 | 18 | 0.2 |
| **Metabolism and Nutrition Disorders** | | | | |
| Decreased Appetite | 14 | 0.2 | 3.4 | 0.2 |
| **Psychiatric Disorders** | | | | |
| Insomnia | 10 | 0 | 4.4 | 0 |

[a] Incidences presented in this table are based on reports of adverse events regardless of causality.
[b] Includes 1 death.

Table 5 presents selected laboratory abnormalities from CA184-029 which occurred in at least 10% of YERVOY-treated patients at a higher incidence compared to placebo.



Reference ID: 4248855

**Table 5: Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥10% of YERVOY-Treated Patients (CA184-029)[a]**

| | Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | YERVOY | | Placebo | |
| **Test** | All Grades | Grade 3 to 4 | All Grades | Grade 3 to 4 |
| **Chemistry** | | | | |
| Increased ALT | 46 | 10 | 16 | 0 |
| Increased AST | 38 | 9 | 14 | 0.2 |
| Increased lipase[b] | 26 | 9 | 17 | 4.5 |
| Increased amylase[b] | 17 | 2.0 | 7 | 0.6 |
| Increased alkaline phosphatase | 17 | 0.6 | 6 | 0.2 |
| Increased bilirubin | 11 | 1.5 | 9 | 0 |
| Increased creatinine | 10 | 0.2 | 6 | 0 |
| **Hematology** | | | | |
| Decreased hemoglobin | 25 | 0.2 | 14 | 0 |

[a] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available. Excluding lipase and amylase, YERVOY group (range: 466 to 470 patients) and placebo group (range: 472 to 474 patients).

[b] For lipase and amylase, YERVOY group (range: 447 to 448 patients) and placebo group (range: 462 to 464 patients).

Table 6 presents the per-patient incidence of severe, life-threatening, or fatal immune-mediated adverse reactions from CA184-029.

**Table 6: Severe to Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions in CA184-029**

| | Percentage (%) of Patients |
|---|---|
| | YERVOY<br>10 mg/kg<br>n=471 |
| **Any Immune-Mediated Adverse Reaction** | 41 |
| **Enterocolitis[a,b]** | 16 |
| **Hepatitis** | 11 |
| **Dermatitis** | 4.0 |
| **Neuropathy[a]** | 1.7 |
| **Endocrinopathy** | 8 |
| Hypopituitarism | 7 |
| Primary hypothyroidism | 0.2 |
| Hyperthyroidism | 0.6 |



Reference ID: 4248855

**Table 6: Severe to Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions in CA184-029**

| | Percentage (%) of Patients |
|---|---|
| | YERVOY 10 mg/kg n=471 |
| **Other** | |
| Myocarditis[a] | 0.2 |
| Meningitis | 0.4 |
| Pericarditis[c] | 0.2 |
| Pneumonitis | 0.2 |
| Uveitis | 0.2 |

[a] Including fatal outcome.
[b] Including intestinal perforation.
[c] Underlying etiology not established.

### Other Clinical Experience

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.

### Previously Untreated Renal Cell Carcinoma

The safety of nivolumab 3 mg/kg, administered with YERVOY 1 mg/kg was evaluated in CHECKMATE-214, a randomized open-label trial in which 1082 patients with previously untreated advanced RCC received nivolumab 3 mg/kg in combination with YERVOY 1 mg/kg every 3 weeks for 4 doses followed by nivolumab monotherapy at the 3 mg/kg dose (n=547) every 2 weeks or sunitinib administered orally 50 mg daily for 4 weeks followed by 2 weeks off, every cycle (n=535) *[see Clinical Studies (14.3)]*. The median duration of treatment was 7.9 months (range: 1 day to 21.4+ months) in nivolumab plus YERVOY-treated patients and 7.8 months (range: 1 day to 20.2+ months) in sunitinib-treated patients. In this trial, 57% of patients in the nivolumab plus YERVOY arm were exposed to treatment for greater than 6 months, and 38% of patients were exposed to treatment for greater than 1 year.

Study therapy was discontinued for adverse reactions in 31% of nivolumab plus YERVOY patients and in 21% of sunitinib patients. Fifty-four percent (54%) of patients receiving nivolumab plus YERVOY and 43% of patients receiving sunitinib had a drug delay for an adverse reaction. In the sunitinib group, 53% of patients required a dose reduction; dose reductions were not permitted in the nivolumab plus YERVOY treatment group. Serious adverse reactions occurred in 59% of patients receiving nivolumab plus YERVOY and in 43% of patients receiving sunitinib. The most



Reference ID: 4248855

frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients treated with nivolumab plus YERVOY were diarrhea, pyrexia, pneumonia, pneumonitis, hypophysitis, acute kidney injury, dyspnea, adrenal insufficiency, and colitis; in patients treated with sunitinib, they were pneumonia, pleural effusion, and dyspnea.

The most common adverse reactions (reported in at least 20% of nivolumab plus YERVOY-treated patients) were fatigue, rash, diarrhea, musculoskeletal pain, pruritus, nausea, cough, pyrexia, arthralgia, and decreased appetite. Table 7 summarizes adverse reactions that occurred in greater than 15% of nivolumab plus YERVOY-treated patients.

**Table 7: Grade 1-4 Adverse Reactions in >15% of Patients Receiving Nivolumab plus YERVOY (CHECKMATE-214)**

| | Nivolumab plus YERVOY (n=547) | | Sunitinib (n=535) | |
|---|---|---|---|---|
| | Percentage (%) of Patients | | | |
| | Grades 1-4 | Grades 3-4 | Grades 1-4 | Grades 3-4 |
| **Adverse Reaction** | 99 | 65 | 99 | 76 |
| **General Disorders and Administration Site Conditions** | | | | |
| Fatigue[a] | 58 | 8 | 69 | 13 |
| Pyrexia | 25 | 0.7 | 17 | 0.6 |
| Edema[b] | 16 | 0.5 | 17 | 0.6 |
| **Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders** | | | | |
| Cough/productive cough | 28 | 0.2 | 25 | 0.4 |
| Dyspnea/exertional dyspnea | 20 | 2.4 | 21 | 2.1 |
| **Gastrointestinal Disorders** | | | | |
| Diarrhea | 38 | 4.6 | 58 | 6 |
| Nausea | 30 | 2.0 | 43 | 1.5 |
| Vomiting | 20 | 0.9 | 28 | 2.1 |
| Abdominal pain | 19 | 1.6 | 24 | 1.9 |
| Constipation | 17 | 0.4 | 18 | 0 |
| **Skin and Subcutaneous Tissue Disorders** | | | | |
| Rash[c] | 39 | 3.7 | 25 | 1.1 |
| Pruritus/generalized pruritus | 33 | 0.5 | 11 | 0 |
| **Endocrine Disorders** | | | | |
| Hypothyroidism | 18 | 0.4 | 27 | 0.2 |
| **Nervous System Disorders** | | | | |
| Headache | 19 | 0.9 | 23 | 0.9 |
| **Metabolism and Nutrition Disorders** | | | | |
| Decreased appetite | 21 | 1.8 | 29 | 0.9 |
| **Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders** | | | | |



Reference ID: 4248855

**Table 7: Grade 1-4 Adverse Reactions in >15% of Patients Receiving Nivolumab plus YERVOY (CHECKMATE-214)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Musculoskeletal pain[d] | 37 | 4.0 | 40 | 2.6 |
| Arthralgia | 23 | 1.3 | 16 | 0 |

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

[a] Includes asthenia.

[b] Includes peripheral edema, peripheral swelling.

[c] Includes dermatitis described as acneiform, bullous, and exfoliative, drug eruption, rash described as exfoliative, erythematous, follicular, generalized, macular, maculopapular, papular, pruritic, and pustular, fixed-drug eruption.

[d] Includes back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, myalgia, neck pain, pain in extremity, spinal pain.

The most common laboratory abnormalities which have worsened compared to baseline in ≥30% of nivolumab plus YERVOY-treated patients include increased lipase, anemia, increased creatinine, increased ALT, increased AST, hyponatremia, increased amylase, and lymphopenia. Table 8 summarizes the laboratory abnormalities that occurred in greater than 15% of nivolumab plus YERVOY-treated patients.

**Table 8: Grade 1-4 Laboratory Values Worsening from Baseline Occurring in >15% of Patients on Nivolumab plus YERVOY (CHECKMATE-214)**

| Laboratory Abnormality | Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab plus YERVOY | | Sunitinib | |
| | Grades 1-4 | Grades 3-4 | Grades 1-4 | Grades 3-4 |
| **Hematology** | | | | |
| Anemia | 43 | 3.0 | 64 | 9 |
| Lymphopenia | 36 | 5 | 63 | 14 |
| **Chemistry** | | | | |
| Increased lipase | 48 | 20 | 51 | 20 |
| Increased creatinine | 42 | 2.1 | 46 | 1.7 |
| Increased ALT | 41 | 7 | 44 | 2.7 |
| Increased AST | 40 | 4.8 | 60 | 2.1 |
| Increased amylase | 39 | 12 | 33 | 7 |
| Hyponatremia | 39 | 10 | 36 | 7 |
| Increased alkaline phosphatase | 29 | 2.0 | 32 | 1.0 |
| Hyperkalemia | 29 | 2.4 | 28 | 2.9 |
| Hypocalcemia | 21 | 0.4 | 35 | 0.6 |
| Hypomagnesemia | 16 | 0.4 | 26 | 1.6 |

[a] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: nivolumab plus YERVOY group (range: 490 to 538 patients) and sunitinib group (range: 485 to 523 patients).



Reference ID: 4248855

In addition, among patients with TSH less than or equal to the ULN at baseline, a lower proportion of patients experienced a treatment-emergent elevation of TSH greater than the ULN in the nivolumab plus YERVOY group compared to the sunitinib group (31% and 61%, respectively).

## 6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of YERVOY. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

*Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome)

## 6.3 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to ipilimumab in the studies described below with the incidences of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Eleven (1.1%) of 1024 evaluable patients with unresectable or metastatic melanoma tested positive for treatment-emergent binding antibodies against ipilimumab (TE-ADAs) in an electrochemiluminescent (ECL) based assay. This assay had substantial limitations in detecting anti-ipilimumab antibodies in the presence of ipilimumab. Seven (4.9%) of 144 patients receiving ipilimumab and 7 (4.5%) of 156 patients receiving placebo for the adjuvant treatment of melanoma tested positive for TE-ADAs using an ECL assay with improved drug tolerance. No patients tested positive for neutralizing antibodies. No infusion-related reactions occurred in patients who tested positive for TE-ADAs.

Of the patients who were treated with ipilimumab and nivolumab and evaluable for the presence of anti-ipilimumab antibodies, the incidence of anti-ipilimumab antibodies was 6.3% and there were no patients with neutralizing antibodies against ipilimumab with nivolumab 3 mg/kg followed by ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks. There was no evidence of increased incidence of infusion reactions in the presence of anti-ipilimumab antibodies. Of patients evaluable for the presence of anti-nivolumab antibodies, the incidence of anti-nivolumab antibodies was 26.0% and the incidence of neutralizing antibodies against nivolumab was 0.5% with nivolumab 3 mg/kg followed by ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks.



Reference ID: 4248855

# 7 DRUG INTERACTIONS

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

# 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

## 8.1 Pregnancy

### Risk Summary

Based on data from animal studies and its mechanism of action, YERVOY can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. In animal reproduction studies, administration of ipilimumab to cynomolgus monkeys from the onset of organogenesis through delivery resulted in higher incidences of abortion, stillbirth, premature delivery (with corresponding lower birth weight), and higher incidences of infant mortality in a dose-related manner *(see Data)*. The effects of ipilimumab are likely to be greater during the second and third trimesters of pregnancy. 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. There is insufficient human data for YERVOY exposure in pregnant women. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

A Pregnancy Safety Surveillance Study has been established to collect information about pregnancies in women who have received YERVOY. Healthcare providers are encouraged to enroll patients or have their patients enroll directly by calling 1-844-593-7869.

### Data

#### *Animal Data*

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. No treatment-related adverse effects on reproduction were detected during the first two trimesters of pregnancy. Beginning in the third trimester, administration of ipilimumab at doses resulting in exposures approximately 2.6 to 7.2 times the human exposure at a dose of 3 mg/kg resulted in dose-related increases in abortion, stillbirth, premature delivery (with corresponding lower birth weight), and an increased incidence of infant mortality. In addition, 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 3 mg/kg dose). One female infant monkey had unilateral renal agenesis of the left kidney and ureter, and 1 male infant



Reference ID: 4248855

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 to 4 weeks of age with massive lymphoproliferation and multiorgan tissue destruction.

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

It is not known whether YERVOY is present in human milk. In monkeys, ipilimumab was present in milk *(see Data)*. There are no data to assess the effects of YERVOY on milk production. Advise women to discontinue breastfeeding during treatment with YERVOY and for 3 months following the final dose.

### Data

In monkeys treated at dose levels resulting in exposures 2.6 and 7.2 times higher than those in humans at a 3 mg/kg dose, ipilimumab was present in milk at concentrations of 0.1 mcg/mL and 0.4 mcg/mL, representing a ratio of up to 0.3% of the steady-state serum concentration of the drug.

## 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

### Contraception

Based on its mechanism of action, YERVOY can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with YERVOY and for 3 months following the last dose of YERVOY.

## 8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of YERVOY have been established in pediatric patients 12 years and older. Use of YERVOY in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of YERVOY in adults and population pharmacokinetic data demonstrating that the exposure at a dose of 3 mg/kg in the pediatric and adult populations is comparable. In addition, the tumor biology and course of advanced melanoma is sufficiently similar in adults and pediatric patients 12 years and older to allow extrapolation of data from adults to pediatric patients.



Reference ID: 4248855

The safety and effectiveness for pediatric patients less than 12 years of age has not been established *[see Dosage and Administration (2.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)]*.

YERVOY was evaluated in a total of 45 pediatric patients across two clinical trials. In a dose-finding trial, 33 pediatric patients with relapsed or refractory solid tumors were evaluated. The median age was 13 years (range 2 to 21 years), and 20 patients were ≥12 years old. YERVOY was administered at doses of 1, 3, 5, and 10 mg/kg intravenously over 90 minutes every 3 weeks for 4 doses and then every 12 weeks thereafter until progression or treatment discontinuation.

YERVOY was also evaluated in an open-label, single-arm, trial in 12 pediatric patients ≥12 years old (range 12 to 16 years) with previously treated or untreated, unresectable Stage 3 or 4 malignant melanoma. Patients received YERVOY 3 mg/kg (4 patients) or 10 mg/kg (8 patients) intravenously over 90 minutes every 3 weeks for 4 doses.

Of the 17 patients ≥12 years of age with melanoma treated with YERVOY across both studies, two patients experienced objective responses including one partial response that was sustained for 16 months. There were no responses in patients with non-melanoma solid tumors.

The overall safety profile of YERVOY in children and adolescents was consistent with the safety profile in adults.

*Pediatric Pharmacokinetics (PK)*

Based on a population PK analysis using available pooled data from 565 patients from 4 phase 2 adult studies (N=521) and 2 pediatric studies (N=44), body weight normalized clearance of ipilimumab is comparable between adult and pediatric patients. In pediatric patients with a dosing regimen of 3 mg/kg every 3 weeks, the model simulated geometric mean (CV%) steady-state serum peak and trough concentrations of ipilimumab were 65.8 (17.6%) and 20.7 (33.1%) mcg/mL (for 2 to 6 years old), 70.1 (19.6%) and 19.6 (42.9%) mcg/mL (for 6 to <12 years old), and 73.3 (20.6%) and 17.8 (50.8%) mcg/mL (for 12 years and older), which are comparable to those in adult patients.

## 8.5 Geriatric Use

Of the 511 patients treated with YERVOY in MDX010-20 (Unresectable or Metastatic Melanoma), 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).

CA184-029 (Adjuvant Treatment of Melanoma) did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and older to determine whether they respond differently from younger patients.

Of the 550 patients randomized to nivolumab 3 mg/kg administered with YERVOY 1 mg/kg in CHECKMATE-214 (Renal Cell Carcinoma), 38% were 65 years or older and 8% were 75 years



Reference ID: 4248855

or older. No overall difference in safety was reported between elderly patients and younger patients. In elderly patients with intermediate or poor risk, no overall difference in effectiveness was reported.

## 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 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 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

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



Reference ID: 4248855

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 (PK) of ipilimumab was 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. The PK of ipilimumab is linear in the dose range of 0.3 to 10 mg/kg. Following administration of YERVOY every 3 weeks, the 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 at 3 mg/kg and 58.1 mcg/mL at 10 mg/kg every 3 weeks. The mean value (percent coefficient of variation) based on population PK analysis for the terminal half-life ($t_{1/2}$) was 15.4 days (34%) and for clearance (CL) was 16.8 mL/h (38%).

*YERVOY with nivolumab:* When YERVOY 1 mg/kg was administered in combination with nivolumab 3 mg/kg, the CL of ipilimumab and nivolumab were unchanged.

When administered in combination, the CL of ipilimumab was unchanged in presence of anti-ipilimumab antibodies and the CL of nivolumab increased by 20% in the presence of anti-nivolumab antibodies.

### Specific Populations

The effects of various covariates on the PK of ipilimumab were assessed in population PK analyses. The CL of ipilimumab increased with increasing body weight supporting the recommended body weight (mg/kg) based dosing. The following factors had no clinically important effect on the CL of ipilimumab: age (range: 23 to 88 years), sex, 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 $m^2$; n=349), moderate (GFR <60 and ≥30 mL/min/1.73 $m^2$; n=82), or severe (GFR <30 and ≥15 mL/min/1.73 $m^2$; n=4) renal impairment compared to patients with normal renal function (GFR ≥90 mL/min/1.73 $m^2$; n=350) in population PK 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 (n=76) compared to patients with normal hepatic function (n=708) in the population PK analyses, and no clinically important differences in the CL of



Reference ID: 4248855

ipilimumab were found. YERVOY has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

*Pediatric Population: [see Use in Specific Populations (8.4)]*.

# 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

## 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

Fertility studies have not been performed with ipilimumab.

# 14 CLINICAL STUDIES

## 14.1 Unresectable or Metastatic Melanoma

The safety and efficacy of YERVOY were investigated in a randomized (3:1:1), double-blind, double-dummy trial (MDX010-20, NCT00094653) 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 as a single agent. The trial enrolled only patients with HLA-A2*0201 genotype; this HLA genotype facilitates the immune presentation of the investigational peptide vaccine. The trial 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 plus gp100 arm compared to that in the single-agent gp100 arm. Secondary efficacy outcome measures were OS in the YERVOY plus 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 trial arms, and duration of response.

Of the randomized patients, 61%, 59%, and 54% in the YERVOY plus gp100, YERVOY, and gp100 arms, respectively, were men. Twenty-nine percent were ≥65 years of age, the median age



Reference ID: 4248855

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.

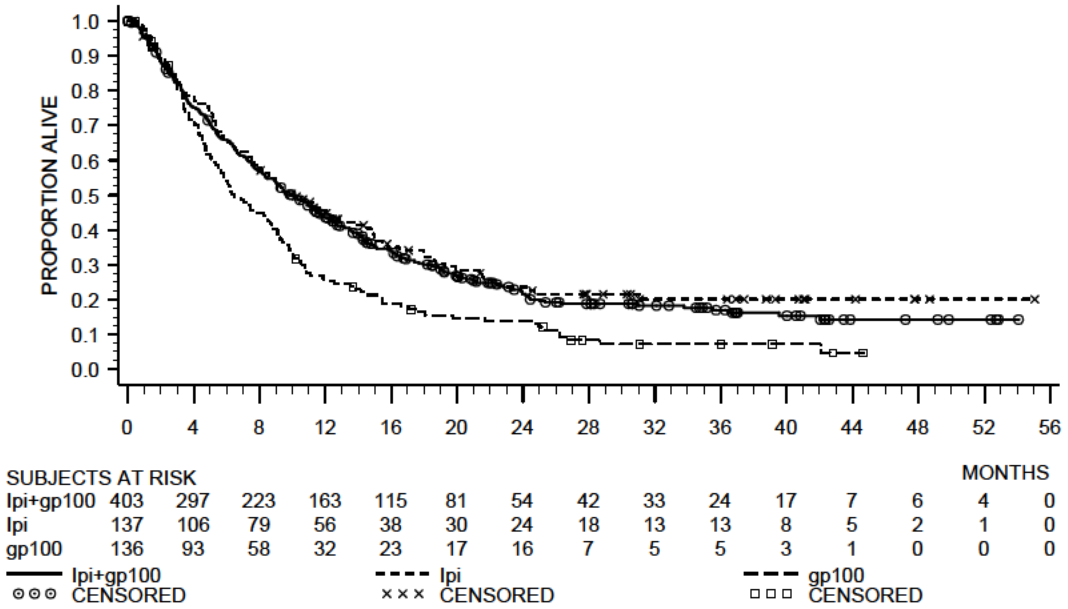
The OS results are shown in Table 9 and Figure 1.

**Table 9: Overall Survival Results**

| | YERVOY n=137 | YERVOY+gp100 n=403 | gp100 n=136 |
|---|---|---|---|
| Hazard Ratio (vs. gp100) (95% CI) | 0.66 (0.51, 0.87) | 0.68 (0.55, 0.85) | |
| p-value | p=0.0026[a] | p=0.0004 | |
| Hazard Ratio (vs. YERVOY) (95% CI) | | 1.04 (0.83, 1.30) | |
| Median (months) (95% CI) | 10 (8.0, 13.8) | 10 (8.5, 11.5) | 6 (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 plus 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 plus gp100 arm and has not been reached in the YERVOY or gp100 arm.



Reference ID: 4248855

## 14.2 Adjuvant Treatment of Melanoma

The safety and efficacy of YERVOY for the adjuvant treatment of melanoma were investigated in CA184-029 (NCT00636168), a randomized (1:1), double-blind, placebo-controlled trial in patients with resected Stage IIIA (>1 mm nodal involvement), IIIB, and IIIC (with no in-transit metastases) histologically confirmed cutaneous melanoma. Patients were randomized to receive YERVOY 10 mg/kg or placebo as an intravenous infusion every 3 weeks for 4 doses, followed by YERVOY 10 mg/kg or placebo every 12 weeks from Week 24 to Week 156 (3 years) or until documented disease recurrence or unacceptable toxicity. Enrollment required complete resection of melanoma with full lymphadenectomy within 12 weeks prior to randomization. Patients with prior therapy for melanoma, autoimmune disease, and prior or concomitant use of immunosuppressive agents were ineligible. Randomization was stratified by stage according to American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2002 classification (Stage IIIA >1 mm nodal involvement, Stage IIIB, Stage IIIC with 1 to 3 involved lymph nodes, and Stage IIIC with ≥4 involved lymph nodes) and by region (North America, Europe, and Australia). The major efficacy outcome measures were independent review committee (IRC)-assessed recurrence-free survival (RFS), defined as the time between the date of randomization and the earliest date of first recurrence (local, regional, or distant metastasis) or death, and overall survival. Tumor assessment was conducted every 12 weeks for the first 3 years then every 24 weeks until distant recurrence.

Among 951 patients enrolled, 475 were randomized to receive YERVOY and 476 to placebo. Median age was 51 years old (range: 18 to 84), 62% were male, 99% were white, 94% had ECOG performance status of 0. With regard to disease stage, 20% had Stage IIIA with lymph nodes >1 mm, 44% had Stage IIIB, and 36% had Stage IIIC (with no in-transit metastases). Other disease characteristics of the trial population were: clinically palpable lymph nodes (58%), 2 or more positive lymph nodes (54%), and ulcerated primary lesions (42%).

The efficacy results are in Table 10 and in Figure 2.



Reference ID: 4248855

**Table 10: Efficacy Results in CA184-029**

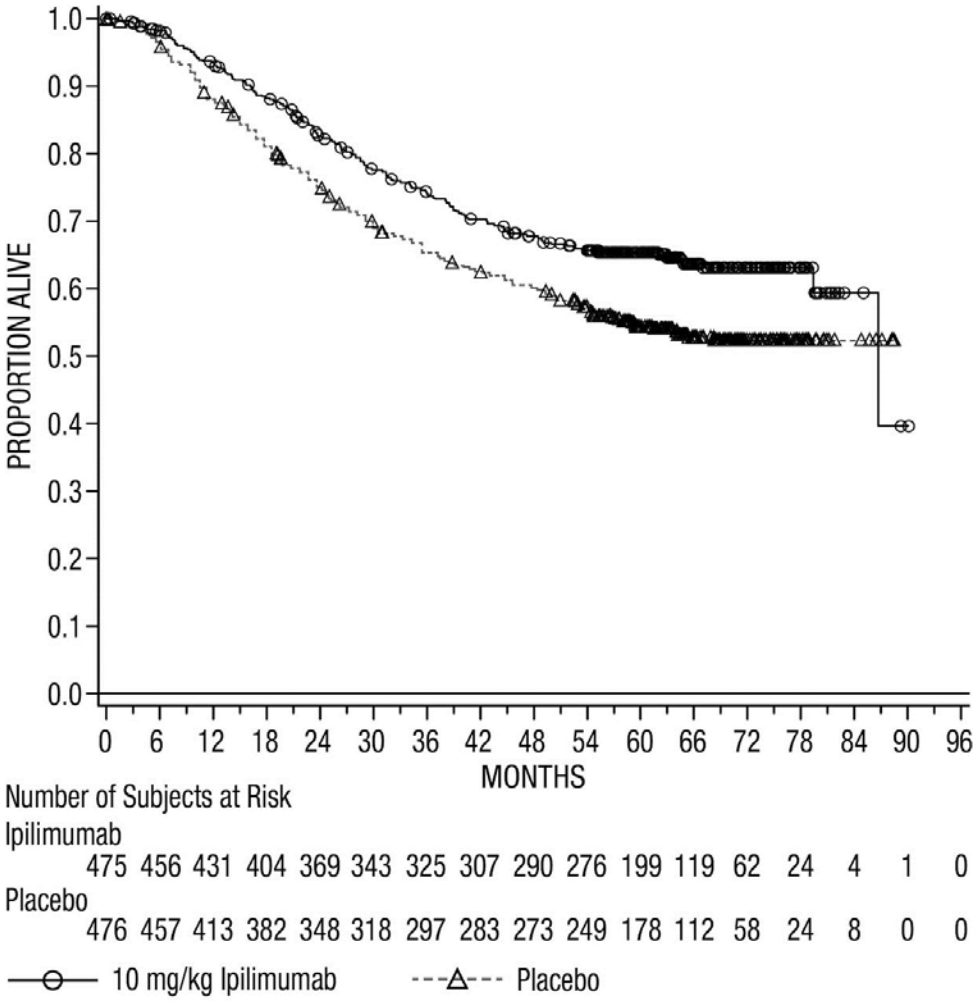
| | YERVOY N=475 | | Placebo N=476 |
|---|---|---|---|
| **Recurrence-Free Survival** | | | |
| Number of Events, n (%) | 234 (49%) | | 294 (62%) |
| Recurrence | 220 | | 289 |
| Death | 14 | | 5 |
| Median (months) | 26 | | 17 |
| (95% CI) | (19, 39) | | (13, 22) |
| Hazard Ratio | | 0.75 | |
| (95% CI) | | (0.64, 0.90) | |
| p-value (stratified log-rank[a]) | | p<0.002 | |
| **Overall Survival** | | | |
| Number of Events, n (%) | | | |
| Death | 162 (34%) | | 214 (45%) |
| Hazard Ratio | | 0.72 | |
| (95% CI) | | (0.58, 0.88) | |
| p-value (stratified log-rank[a]) | | p<0.002 | |

[a] Stratified by disease stage.



Reference ID: 4248855

**Figure 2: Overall Survival**




## 14.3 Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma

CHECKMATE-214 (NCT02231749) was a randomized (1:1), open-label study in patients with previously untreated advanced RCC. Patients were included regardless of their PD-L1 status. CHECKMATE-214 excluded patients with any history of or concurrent brain metastases, active autoimmune disease, or medical conditions requiring systemic immunosuppression. Patients were stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) prognostic score and region.

Efficacy was evaluated in intermediate/poor risk patients with at least 1 or more of 6 prognostic risk factors as per the IMDC criteria (less than one year from time of initial renal cell carcinoma diagnosis to randomization, Karnofsky performance status <80%, hemoglobin less than the lower



Reference ID: 4248855

limit of normal, corrected calcium of greater than 10 mg/dL, platelet count greater than the upper limit of normal, and absolute neutrophil count greater than the upper limit of normal).

Patients were randomized to nivolumab 3 mg/kg plus YERVOY 1 mg/kg (n=425) administered intravenously every 3 weeks for 4 doses followed by nivolumab monotherapy 3 mg/kg every two weeks or to sunitinib (n=422) administered orally 50 mg daily for 4 weeks followed by 2 weeks off, every cycle. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity.

The median age was 61 years (range: 21 to 85) with 38% ≥65 years of age and 8% ≥75 years of age. The majority of patients were male (73%) and white (87%) and 26% and 74% of patients had a baseline KPS of 70% to 80% and 90% to 100%, respectively.

The major efficacy outcome measures were OS, PFS (IRRC-assessed), and confirmed ORR (IRRC-assessed) in intermediate/poor risk patients. In this population, the trial demonstrated statistically significant improvement in OS and ORR for patients randomized to nivolumab plus YERVOY as compared with sunitinib (Table 11 and Figure 3). OS benefit was observed regardless of PD-L1 expression level. The trial did not demonstrate a statistically significant improvement in PFS.

The efficacy results from CHECKMATE-214 are presented in Table 11 and Figure 3.

**Table 11: Efficacy Results - CHECKMATE-214**

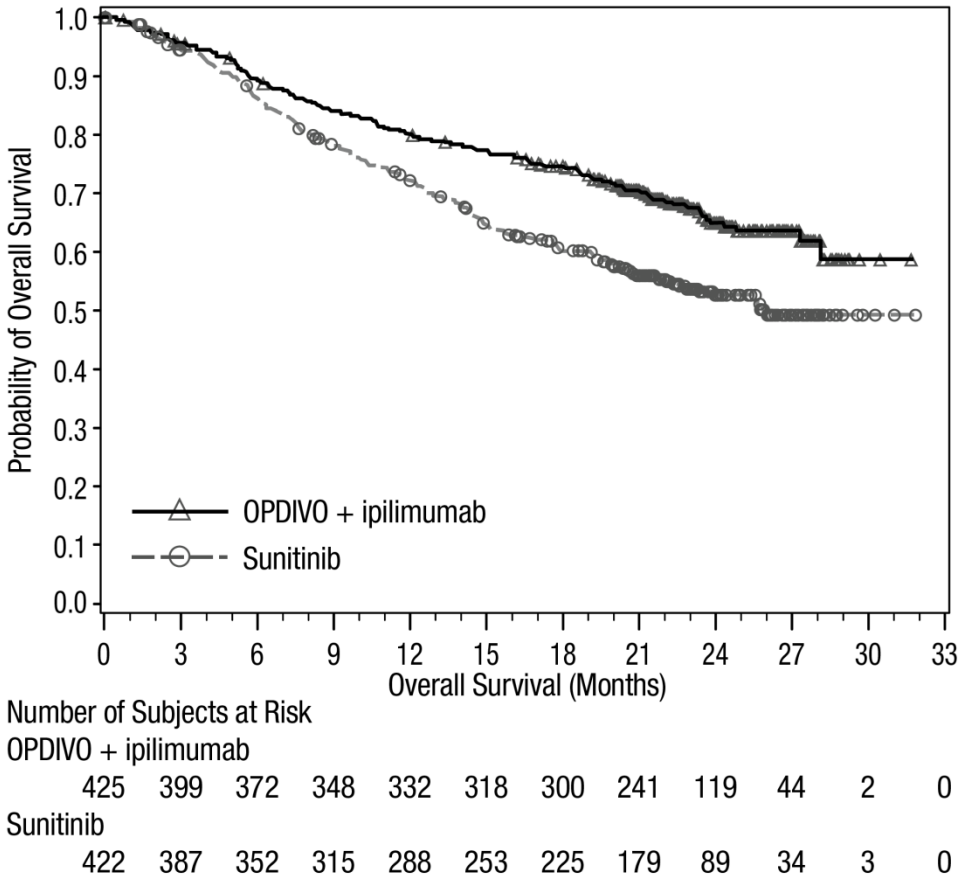
| | **Intermediate/Poor-Risk** | |
|---|---|---|
| | **Nivolumab plus YERVOY (n=425)** | **Sunitinib (n=422)** |
| | | |
| **Overall Survival** | | |
| Deaths (%) | 140 (32.9) | 188 (44.5) |
| Median survival (months) | NE | 25.9 |
| Hazard ratio (99.8% CI)[a] | 0.63 (0.44, 0.89) | |
| p-value[b,c] | <0.0001 | |
| **Confirmed Objective Response Rate (95% CI)** | 41.6% (36.9, 46.5) | 26.5% (22.4, 31.0) |
| p-value[d,e] | <0.0001 | |
| Complete Response (CR) | 40 (9.4) | 5 (1.2) |
| Partial Response (PR) | 137 (32.2) | 107 (25.4) |
| Median duration of response in months (95% CI) | NE (21.8, NE) | 18.2 (14.8, NE) |
| **Progression-free Survival** | | |
| Disease progression or death (%) | 228 (53.6) | 228 (54.0) |
| Median (months) | 11.6 | 8.4 |
| Hazard ratio (99.1% CI)[a] | 0.82 (0.64, 1.05) | |
| p-value[b] | NS[f] | |



Reference ID: 4248855

[a] Based on a stratified proportional hazards model.
[b] Based on a stratified log-rank test.
[c] p-value is compared to alpha 0.002 in order to achieve statistical significance.
[d] Based on the stratified DerSimonian-Laird test.
[e] p-value is compared to alpha 0.001 in order to achieve statistical significance.
[f] Not Significant at alpha level of 0.009

**Figure 3: Overall Survival (Intermediate/Poor Risk Population) - CHECKMATE-214**




CHECKMATE-214 also randomized 249 favorable risk patients as per IMDC criteria to nivolumab plus YERVOY (n=125) or to sunitinib (n=124). These patients were not evaluated as part of the efficacy analysis population. OS in favorable risk patients receiving nivolumab plus YERVOY compared to sunitinib has a hazard ratio of 1.45 (95% CI: 0.75, 2.81). The efficacy of nivolumab plus YERVOY in previously untreated renal cell carcinoma with favorable risk disease has not been established.



Reference ID: 4248855

# 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

YERVOY (ipilimumab) Injection 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). Protect YERVOY from light by storing in the original carton until time of use. Do not freeze or shake.

# 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

## Immune-Mediated Adverse Reactions

Inform patients of the risk of immune-mediated adverse reactions that may require corticosteroid treatment and withholding or discontinuation of YERVOY, including:

- Enterocolitis/Colitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for diarrhea or severe abdominal pain *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Hepatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for jaundice, severe nausea or vomiting, pain on the right side of abdomen, lethargy, or easy bruising or bleeding *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Skin Adverse Reactions: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for rash *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Neuropathies: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for neuropathies *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Endocrinopathies: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hypophysitis, adrenal insufficiency, hypothyroidism, hyperthyroidism, and diabetes mellitus *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Pneumonitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for any new or worsening cough, chest pain, or shortness of breath *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- Nephritis and Renal Dysfunction: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of nephritis including decreased urine output, blood in urine, swelling in ankles, loss of appetite, and any other symptoms of renal dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- Encephalitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for neurological signs or symptoms of encephalitis *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.



Reference ID: 4248855

### Infusion Reactions

- Advise patients of the potential risk of infusion reaction *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

### Females of Reproductive Potential

- Advise female patients that YERVOY can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with YERVOY and for 3 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.
- Advise female patients to contact their healthcare provider with a known or suspected pregnancy. Advise females who may have been exposed to YERVOY during pregnancy to contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 *[see Warnings and Precautions (5.11) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*. Advise patients that there is a Pregnancy Safety Surveillance Study that monitors pregnancy outcomes in women exposed to YERVOY during pregnancy, and they can be enrolled by calling 1-844-593-7869 *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

### Lactation

- Advise women not to breastfeed during treatment with YERVOY and for 3 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

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

[print code]



Reference ID: 4248855

**MEDICATION GUIDE**
**YERVOY® (yur-voi)**
**(ipilimumab)**
**injection**

Read this Medication Guide before you start receiving YERVOY and before each infusion. There may be new information. If your healthcare provider prescribes YERVOY in combination with nivolumab, also read the Medication Guide that comes with nivolumab. 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 problems may happen anytime during treatment with YERVOY or after you have completed treatment. Some of these problems may happen more often when YERVOY is used in combination with nivolumab.

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

**Intestinal problems (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
- mucus or blood in your stools
- dark, tarry, sticky stools
- stomach pain (abdominal pain) or tenderness
- you may or may not have fever

**Liver problems (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
- decreased energy

**Skin problems that can lead to severe skin reaction.** Signs and symptoms of severe skin reactions may include:

- skin rash with or without itching
- sores in your mouth
- your skin blisters or peels

**Nerve problems 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

**Hormone gland problems (especially the pituitary, adrenal, and thyroid glands).** Signs and symptoms that your glands are not working properly may include:

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

**Lung problems (pneumonitis). Symptoms of pneumonitis may include:**

- new or worsening cough
- chest pain
- shortness of breath

**Kidney problems, including nephritis and kidney failure. Signs of kidney problems may include:**

- decrease in the amount of urine
- blood in your urine
- swelling in your ankles
- loss of appetite

**Inflammation of the brain (encephalitis). Signs and symptoms of encephalitis may include:**

- headache
- fever
- tiredness or weakness
- confusion
- memory problems
- sleepiness
- seeing or hearing things that are not really there (hallucinations)
- seizures
- stiff neck

**Eye problems.** Symptoms may include:

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

**Getting medical treatment right away may keep the problem from becoming more serious.**



Reference ID: 4248855

Your healthcare provider will check you for these problems during treatment with YERVOY. Your healthcare provider may treat you with corticosteroid medicines. Your healthcare provider may need to delay or completely stop treatment with YERVOY if you have severe side effects.

**What is YERVOY?**

YERVOY is a prescription medicine used:

- **to treat a kind of skin cancer called melanoma.** YERVOY may be used:
  - in adults and children 12 years and older when melanoma has spread or cannot be removed by surgery
  - to help prevent melanoma from coming back after it and lymph nodes that contain cancer have been removed by surgery
- **in people with kidney cancer (renal cell carcinoma).** YERVOY may be used in combination with nivolumab in certain people when their cancer has spread.

It is not known if YERVOY is safe and effective in children less than 12 years of age.

**Before you receive YERVOY, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:**

- have immune system problems (autoimmune disease), such as ulcerative colitis, Crohn's disease, lupus, or sarcoidosis
- have had an organ transplant
- have liver problems
- are pregnant or plan to become pregnant. YERVOY can harm your unborn baby.
  - Females who are able to become pregnant should use effective birth control during treatment with YERVOY and for 3 months after the last dose of YERVOY.
  - If you become pregnant or think you are pregnant, tell your healthcare provider right away. You or your healthcare provider should contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 as soon as you become aware of the pregnancy.
  - **Pregnancy Safety Surveillance Study: Females** who become pregnant during treatment with YERVOY are encouraged to enroll in a Pregnancy Safety Surveillance Study. The purpose of this study is to collect information about the health of you and your baby. You or your healthcare provider can enroll you in the Pregnancy Safety Surveillance Study by calling 1-844-593-7869.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if YERVOY passes into your breast milk.
  - **Do not** breastfeed during treatment with YERVOY and for 3 months after the last dose of YERVOY.

**Tell your healthcare provider about all the medicines you take,** including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

**How will I receive YERVOY?**

- YERVOY alone is given to you into your vein through an intravenous (IV) line over 90 minutes.
- When YERVOY is used in combination with nivolumab, nivolumab is given to you into your vein through an IV line over 30 minutes. Then YERVOY is also given through an IV over 30 minutes on the same day.
- YERVOY in combination with nivolumab is usually given every 3 weeks for 4 doses. After that, nivolumab alone is usually given every 2 or 4 weeks.
- Your healthcare provider will decide how many treatments you will need.
- Your healthcare provider will do 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?"**
- **Severe infusion reactions. Tell your doctor or nurse right away if you get these symptoms during an infusion of YERVOY:**
  - chills or shaking
  - itching or rash
  - flushing
  - difficulty breathing
  - dizziness
  - fever
  - feeling like passing out

The most common side effects of YERVOY when used alone include:

- tiredness
- headache

- diarrhea
- itching
- rash
- nausea
- vomiting
- weight loss
- fever
- decreased appetite
- difficulty falling or staying asleep

The most common side effects of YERVOY when used in combination with nivolumab include:

- tiredness
- rash
- diarrhea
- pain in muscles, bones, and joints
- itching
- nausea
- cough
- fever
- decreased appetite

These are not all of the possible side effects of YERVOY.

Call your doctor 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. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about YERVOY that is written for healthcare professionals.

**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

Manufactured by: Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA
For more information, call 1-800-321-1335
U.S. License No. 1713
[print code]

YERVOY® is a trademark of Bristol-Myers Squibb Company.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: April 2018

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

**COMPANY CORE DATA SHEET**

# (CCDS)

**IPILIMUMAB**

## CONFIDENTIAL

[redacted]

非公開情報のため2~51ページは削除した

Approved v1.0

# 1.7 同種同効品一覧表

**最新の添付文書を参照すること**

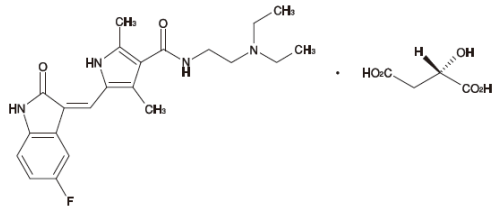
**小野薬品工業株式会社**
**ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社**

## 1.7 同種同効品一覧表

ニボルマブ及びイピリムマブ，並びに腎細胞がんに対する効能・効果を有する同種同効品としてスニチニブ，アキシチニブ，エベロリムス，ソラフェニブ，テムシロリムス及びパゾパニブをそれぞれ表 1.7-1 の一覧表に示した.

**表 1.7-1　同種同効品一覧表**

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 販売名 | オプジーボ®点滴静注 20mg,<br>オプジーボ®点滴静注 100mg,<br>オプジーボ®点滴静注 240mg | ヤーボイ®点滴静注液 50mg | スーテント®カプセル 12.5mg |
| 会社名 | 小野薬品工業株式会社 | ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 | ファイザー株式会社 |
| 承認年月日 | － | － | 2008 年 4 月 16 日 |
| 再審査・再評価年月日 | 再審査年月日：<br>・根治切除不能な悪性黒色腫<br>10 年：2014 年 7 月 4 日～2024 年 7 月 3 日（希少疾病用医薬品）<br>〔用法・用量〕追加<br>残余期間：2016 年 2 月 29 日～2024 年 7 月 3 日<br>〔用法・用量〕追加<br>残余期間：2018 年 5 月 25 日～2024 年 7 月 3 日<br>・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌<br>5 年 10 ヵ月：2015 年 12 月 17 日～2021 年 10 月 16 日<br>・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>残余期間：2016 年 8 月 26 日～2021 年 10 月 16 日<br>・再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫<br>10 年：2016 年 12 月 2 日～2026 年 12 月 1 日（希少疾病用医薬品）<br>・再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌<br>残余期間：2017 年 3 月 24 日～2021 年 10 月 16 日<br>・がん化学療法後に憎悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌<br>残余期間：2017 年 9 月 22 日～2021 年 10 月 16 日 | 再審査年月日：<br>・根治切除不能な悪性黒色腫<br>10 年：2015 年 7 月 3 日～2025 年 7 月 2 日（希少疾病用医薬品）<br>〔用法・用量〕追加<br>残余期間：2018 年 5 月 25 日～2025 年 7 月 2 日 | 再審査年月日：<br>・イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>8 年（2008 年 4 月 16 日～2016 年 4 月 15 日）（終了）<br>・膵神経内分泌腫瘍<br>10 年（2012 年 8 月 10 日～2022 年 8 月 9 日） |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 規制区分 | 生物由来製品<br>劇薬<br>処方箋医薬品 | 生物由来製品<br>劇薬<br>処方箋医薬品 | 劇薬<br>処方箋医薬品 |
| 化学構造式 | アミノ酸配列及びジスルフィド結合：<br>L鎖 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD<br>ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ<br>GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV<br>DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG<br>LSSPVTKSFN RGEC<br>H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV<br>IWYDGSKRYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND<br>DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV<br>TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH<br>KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP<br>EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT<br>VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE<br>MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY<br>SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK<br>H鎖Q1：部分的ピログルタミン酸<br>H鎖N290：糖鎖結合<br>H鎖K440：部分的プロセシング<br>L鎖C214－H鎖C127，H鎖C219－H鎖C219，H鎖C222－H鎖C222：ジスルフィド結合<br>主な糖鎖の推定構造：<br>Fuc(α1-6)<br>Gal0-2 {(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-6) / (β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-3)} Man(β1-4)GlcNAc(β1-4)GlcNAc | 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． |  |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 剤型含量 | オプジーボ点滴静注 20mg：注射剤，1 バイアル 2 mL 中ニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg<br>オプジーボ点滴静注 100mg：注射剤，1 バイアル 10 mL 中ニボルマブ（遺伝子組換え）100 mg<br>オプジーボ点滴静注 240mg：注射剤，1 バイアル 24 mL 中ニボルマブ（遺伝子組換え）240 mg | 1 バイアル（10mL）中イピリムマブ（遺伝子組換え）50mg を含有 | 1 カプセル中スニチニブリンゴ酸塩 16.7mg（スニチニブとして 12.5mg）含有 |
| 効能効果／用法用量 | 〈効能・効果〉<br>悪性黒色腫<br>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌<br>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫<br>再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌<br>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌<br>がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫<br><br>〈用法・用量〉<br>1. 悪性黒色腫<br>通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．ただし，悪性黒色腫における術後補助療法の場合は，投与期間は 12 ヵ月間までとする．<br>根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．<br>2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．<br>化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間 | 〈効能・効果〉<br>根治切除不能な悪性黒色腫<br>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br><br>〈用法・用量〉<br>1.　根治切除不能な悪性黒色腫<br>通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．なお，他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は，ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること．<br>2.　根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する． | 〈効能・効果〉<br>イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍<br>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>膵神経内分泌腫瘍<br><br>〈用法・用量〉<br>イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>通常，成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 50mg を 4 週間連日経口投与し，その後 2 週間休薬する．これを 1 コースとして投与を繰り返す．なお，患者の状態により適宜減量する．<br>膵神経内分泌腫瘍<br>通常，成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 37.5mg を経口投与する．なお，患者の状態により，適宜増減するが，1 日 1 回 50mg まで増量できる． |

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>イピリムマブ（遺伝子組換え）</th><th>スニチニブリンゴ酸塩</th></tr>
<tr><td>効能効果／用法用量</td><td>隔で点滴静注する．<br>3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌，がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫<br>通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>効能効果／用法用量</td><td>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉<br>（1）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合，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．<br>（2）化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合，IMDC 注)リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること．<br>（3）再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合，プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない．<br>（4）がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合，本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない．<br>（5）がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合，本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない．<br>（6）非小細胞肺癌，腎細胞癌，頭頸部癌及び胃癌の場合，本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない．<br>（7）悪性黒色腫，非小細胞肺癌，腎細胞癌，古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合，「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．<br>注)：International Metastatic RCC Database Consortium<br><br>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</td><td>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉<br>（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，化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては，他の治療の実施についても慎重に検討すること．<br>（2）根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，IMDC 注1)リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること．<br>（3）本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない．<br>注 1)：International Metastatic RCC Database Consortium<br><br>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉<br>（1）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）<br><br>投与延期及び中止の基準<br><table><tr><th>副作用</th><th>処置</th></tr><tr><td>・Grade 2 の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）<br>・Grade 3 の皮膚障害<br>・症候性の内分泌障害</td><td>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．<br>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 以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）<br>・局所的な免疫抑制療法が有効でない Grade 2 以上の眼障害</td><td>投与を中止する．</td></tr></table></td><td>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉<br>イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>1. 本剤の術前及び術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない．<br>2. イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者に本剤を使用する際には慎重に経過観察を行い，副作用発現に注意すること．［「慎重投与」の項参照］<br>膵神経内分泌腫瘍<br>臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について，「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．<br><br>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉<br>1. サイトカイン製剤を含む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．<br>2. 本剤は CYP3A4 によって代謝されるため，併用する CYP3A4 阻害剤あるいは誘導剤については可能な限り他の類薬に変更する，又は当該薬剤を休薬する等を考慮し，CYP3A4 に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること．［「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］<br>3. CYP3A4 阻害剤との併用において，本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されている．やむを得ず CYP3A4 阻害剤を併用する場合には，本剤の減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副</td></tr>
</table>

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 効能効果／用法用量 | (1) 本剤は，30 分以上かけて点滴静注すること．<br>(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．<br>(3) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない．<br>(4) 非小細胞肺癌，古典的ホジキンリンパ腫，頭頸部癌，胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合，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．<br>(5) 根治切除不能な悪性黒色腫に対して，イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「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，併用の必要性について慎重に判断すること．また，イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は，PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1 発現率）により異なる傾向が示唆されている．イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際して PD-L1 発現率の測定結果が得られ，PD-L1 発現率が高いことが確認された患者においては，本剤単独投与の実施についても十分検討した上で，慎重に判断すること． | ・Grade 4 の皮膚障害<br>Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0 に準じる．<br>(2) 根治切除不能な悪性黒色腫に対して，ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「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，併用の必要性について慎重に判断すること．また，本剤のニボルマブ（遺伝子組換え）への上乗せによる延命効果は，PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1 発現率）により異なる傾向が示唆されている．ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際して PD-L1 発現率の測定結果が得られ，PD-L1 発現率が高いことが確認された患者においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）単独投与の実施についても十分検討した上で，慎重に判断すること．<br>(3) 本剤は，根治切除不能な悪性黒色腫の場合は 90 分，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合は 30 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． | 作用発現に十分注意すること．［「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］<br>4. CYP3A4 誘導剤との併用において，本剤の血漿中濃度が低下することが報告されているため，本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること．［「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］<br>5. 副作用により，本剤を休薬，減量，中止する場合には，以下の基準を考慮すること．減量して投与を継続する場合には，副作用の症状，重症度等に応じて，12.5mg（1 減量レベル）ずつ減量すること．なお，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること<br>本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準 |

| 副作用 | グレード 2 | グレード3 | グレード 4 |
|---|---|---|---|
| 血液系 | 同一投与量を継続 | 副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する．回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開できる． | 副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する．回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する． |
| 非血液系（心臓系を除く） | 同一投与量を継続 | 副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する．回復後は主治医の判断により休薬前と同一投与量又は投与量を1レベル下げて投与を再開する． | 副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する．回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する． |

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>イピリムマブ（遺伝子組換え）</th><th>スニチニブリンゴ酸塩</th></tr>
<tr><td>効能効果／用法用量</td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>もしくは主治医の判断で投与を中止する．</td></tr>
<tr><td>心臓系<br>・左室駆出率低下<br>・心室性不整脈</td><td>副作用がグレード1以下に回復するまで休薬する．回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する．</td><td>副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する．回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する．</td><td>投与を中止する．</td></tr>
</table>
ただし，以下の副作用が発現した場合は，同一用量での投与の継続が可能である．<br>
イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌：<br>
・グレード3～4の血清リパーゼ増加又はアミラーゼ増加で，臨床的又は画像診断上確認された膵炎の徴候がない場合．ただし，臨床症状，臨床検査又は画像上のモニタリングを，回復するまで頻度を上げて行う．<br>
・臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症<br>
・グレード3のリンパ球減少<br>
膵神経内分泌腫瘍：<br>
・臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症<br>
・対処療法によりコントロール可能なグレード3又は4の悪心，嘔吐又は下痢<br>
・グレード3又は4のリンパ球減少<br>
6. 膵神経内分泌腫瘍については，本剤を一定期間投与しても，重篤な有害事象がなく，十分な効果が見られない場合は，用法・用量に従って本剤を増量することができる．
</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>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．<br>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</td><td>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．<br>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</td><td>1. 本剤の投与にあたっては，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること．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．<br>2. 心不全等の重篤な心障害があらわれ，死亡に至った例も報告されているので，必ず本剤投与開始前には，患者の心機能を確認すること．また，本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆</td></tr>
</table>

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| | 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」，「重大な副作用」の項参照） | 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） | 出率の変動を含む）を十分に観察すること．［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］<br>3．可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがある．RPLS が疑われた場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］ |
| 禁忌 | 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者 | 1．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>2．妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］<br>〈原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）〉<br>QT 間隔延長又はその既往歴のある患者［QT 間隔延長が悪化もしくは再発するおそれがある．（「重大な副作用」の項参照）］ |
| 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）<br>（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．〕<br>（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）〕<br>（3）臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある．〕 | 1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>（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．］<br>（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）<br>（1）イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者［本剤に対する忍容性がないおそれがある．］<br>（2）骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪するおそれがある．］<br>（3）高血圧の患者［高血圧が悪化するおそれがある．］<br>（4）心疾患又はその既往歴のある患者［心疾患が悪化もしくは再発するおそれがある．（「重要な基本的注意」の項参照）］<br>（5）脳血管障害又はその既往歴のある患者［脳血管障害が悪化もしくは再発するおそれがある．］<br>（6）肺塞栓症又はその既往歴のある患者［肺塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある．］<br>（7）脳転移を有する患者［脳出血又はてんかん様発作があらわれるおそれがある．（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］<br>（8）甲状腺機能障害のある患者［症状が悪化するおそれがある．］<br>（9）重度の肝障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［使用経験がない．（「薬物動態」の項参照）］ |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 2．重要な基本的注意<br>（1）本剤の T 細胞活性化作用により，過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある．観察を十分に行い，異常が認められた場合には，過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し，適切な鑑別診断を行うこと．過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には，副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること．また，本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので，本剤投与終了後も観察を十分に行うこと．（「重大な副作用」の項参照）<br>（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，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）<br>（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．（「重大な副作用」の項参照）<br>（4）アナフィラキシー，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 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） | 2．重要な基本的注意<br>（1）本剤の T 細胞活性化作用により，過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある．観察を十分に行い，異常が認められた場合には，過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し，適切な鑑別診断を行うこと．過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には，副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること．（「重大な副作用」の項参照）<br>（2）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）<br>（3）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）<br>（4）下垂体炎，下垂体機能低下症，甲状腺機能低下症，副腎機能不全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）<br>（5）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） | 2．重要な基本的注意<br>（1）骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので，各投与コース開始前を含め定期的に血液検査（血球数算定，白血球分画等）を行うなど，患者の状態を十分に観察し，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等，適切な処置を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］<br>（2）高血圧があらわれることがあるので，投与期間中は定期的に血圧を測定し，必要に応じて適切な処置を行うこと．管理できない重症の高血圧が認められた場合は，休薬すること．［「重大な副作用」の項参照］<br>（3）腫瘍変性・縮小に伴う出血があらわれることがあるので，十分に観察を行い，定期的検査において血液検査（ヘモグロビン）等を実施すること．また，本剤を肺に腫瘍のある患者に投与すると，生命を脅かす重症の喀血又は肺出血が起こるおそれがあるので，観察を十分に行うこと．異常が認められた場合，必要に応じて投与を中止し，適切な処置を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］<br>（4）脳転移を有する患者で脳出血があらわれることがあるので，脳転移を疑う症状がなく，本剤の投与が開始された患者においても，患者を慎重に観察し，神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して，本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと．<br>（5）抗不整脈薬を服用している患者，不整脈につながる心疾患，徐脈もしくは電解質異常の既往のある患者に本剤を投与する場合には，Torsade de pointes を含む心室性不整脈が起こる可能性があるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，必要に応じて減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと．［「重大な副作用」の項及び「薬物動態」の項参照］<br>（6）心不全，左室駆出率低下があらわれることがあるので，以下の点に注意すること． |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | | | 1）本剤の投与開始前に心疾患のリスクについて，左室駆出率の測定等により確認すること．心疾患のリスクのある患者に本剤を投与する場合には，うっ血性心不全の徴候及び症状について綿密な観察を行うこと．<br>2）左室駆出率の低下が認められた症例の多くは，第2 コースまでに発現が認められていることから，投与初期から経胸壁心エコー図検査等の心機能検査を適宜行うこと．<br>3）心不全の症状が認められる場合は，投与を中止すること．また，左室駆出率が 50%未満でかつベースラインから 20%を超えて低下している患者では，休薬又は減量すること．［「重大な副作用」の項参照］<br>(7) 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるため，本剤投与中は定期的に膵酵素を含む検査を行うこと．腹痛等の膵炎を示唆する臨床症状や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行い，本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］<br>(8) 甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）があらわれることがあるので，本剤の投与開始前に甲状腺機能の検査を行い，甲状腺機能障害を有する患者には投与開始前に適切な処置を行うこと．また，本剤投与中に甲状腺機能障害を示唆する症状が認められた場合は，甲状腺機能の検査を行うこと．なお，まれに甲状腺機能亢進に引き続き，甲状腺機能低下を認める症例が報告されているので，十分な観察を行い，適切な処置を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］<br>(9) AST（GOT），ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること．［「重大な副作用」の項参照］<br>(10) 毛髪又は皮膚の色素脱失又は変色があらわれることがあるので，本剤を投与する場合にはその内容を適 |

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>イピリムマブ（遺伝子組換え）</th><th>スニチニブリンゴ酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td></td><td>切に患者に説明すること．また，皮膚の乾燥，肥厚又はひび割れ，手掌及び足底の水疱又は発疹などがあらわれることがあるので，十分に観察を行い異常が認められた場合には適切な処置を行うこと．必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること．<br>（11）創傷治癒を遅らせる可能性があるため，手術時は投与を中断することが望ましい．手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること．<br>（12）めまい，傾眠，意識消失等があらわれることがあるので，高所作業，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること．</td></tr>
<tr><td>使用上の注意<br><br>使用上の注意</td><td>3．相互作用<br>併用注意（併用に注意すること）<table><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><tr><td>生ワクチン<br>弱毒生ワクチン<br>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></table></td><td></td><td>3．相互作用<br>本剤は主にCYP3A4で代謝されるので，本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には，注意して投与すること．CYP3A4活性を阻害する薬剤との併用により，本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある．またCYP酵素を誘導する薬剤との併用により，本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある．［「用法・用量」，「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照］<br><br>併用注意（併用に注意すること）<table><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><tr><td>CYP3A4 阻害剤<br>アゾール系抗真菌剤<br>（イトラコナゾール等）<br>マクロライド系抗生物質<br>（クラリスロマイシン等）<br>HIVプロテアーゼ阻害剤<br>（リトナビル等）<br>グレープフルーツジュース</td><td>本剤の血中濃度が上昇する可能性があるので，本剤の用量を減量するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること．</td><td>これらの薬剤等がCYP3A4の代謝活性を阻害するため，本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある．</td></tr></table></td></tr>
</table>

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| | | | CYP3A4 誘導剤<br>デキサメタゾン<br>フェニトイン<br>カルバマゼピン<br>リファンピシン<br>フェノバルビタール等<br>セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品<br>：本剤の血中濃度が低下する可能性があり，本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること．<br>：これらの薬剤等がCYP3A4の代謝活性を誘導するため，本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある．<br><br>QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤<br>イミプラミン<br>ピモジド 等<br>：QT間隔延長，心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある．<br>：本剤及びこれらの薬剤はいずれも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おそれがある．<br><br>抗不整脈薬<br>キニジン<br>プロカインアミド<br>ジソピラミド<br>ソタロール 等<br>：QT 間隔延長，心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある．<br>：本剤及びこれらの薬剤はいずれも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おそれがある． |
| 使用上の注意 | 4．副作用<br>〈単独投与〉<br>〈悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 及び 08 試験：59 例），国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験：日本人 28 例を含む 452 例），〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 及び 06 試験：111 例），〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験：日本人 37 例を含む 406 例），〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験：17 例），〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験：日本人 18 例を含む 236 例），〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験：日本人 152 例を含む 330 例）及び〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行 | 3．副作用<br>副作用の概要<br>＜単独投与での成績＞<br>根治切除不能な悪性黒色腫<br>国内第 2 相試験（CA184396 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．<br>海外第 3 相試験（MDX010-20 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）<br><br>＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞ | 4．副作用<br>国内臨床試験において，本剤を投与された 93 例全例において副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用は，血小板減少 77 例（82.8%），好中球減少 74 例（79.6%），白血球減少 73 例（78.5%），皮膚変色 68 例（73.1%），手足症候群 64 例（68.8%），食欲不振 62 例（66.7%），疲労 59 例（63.4%），下痢 59 例（63.4%），貧血 55 例（59.1%），高血圧 55 例（59.1%），肝機能障害 55 例（59.1%）等であった．（承認時までの調査の集計）<br>イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍<br>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>製造販売後の特定使用成績調査において，本剤を投与された 2145 例中 2049 例（95.5%）に副作用が認められた．主な副作用は，血小板減少 1429 例（66.6%），手足症候群 848 例（39.5%），白血球減少 830 例（38.7%），高血圧 800 例（37.3%），甲状腺機能低下症 756 例（35.2%），． |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験：34 例）の安全性評価対象の計 1,645 例中，1,160 例（70.5%）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（5%以上）は疲労 361 例（21.9%），そう痒症 237 例（14.4%），下痢 215 例（13.1%），発疹 195 例（11.9%），悪心 178 例（10.8%），食欲減退 121 例（7.4%），甲状腺機能低下症 117 例（7.1%），関節痛 102 例（6.2%）及び無力症 88 例（5.3%）であった．（〈悪性黒色腫における術後補助療法〉・〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉・〈固定用量〉一変承認時）<br><br>〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉<br>〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験：30 例），海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験：313 例）及び〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験：日本人 38 例を含む 547 例）の安全性評価対象の計 890 例中，839 例（94.3%）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（15%以上）は疲労 325 例（36.5%），下痢 303 例（34.0%），そう痒症 276 例（31.0%），発疹 227 例（25.5%），悪心 201 例（22.6%），発熱 151 例（17.0%），高リパーゼ血症 146 例（16.4%），甲状腺機能低下症 144 例（16.2%）及び食欲減退 143 例（16.1%）であった．（〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉用法追加時）<br>なお，「重大な副作用」の発現頻度は，単独投与時，併用投与時の順に記載した．<br>（1）重大な副作用<br>1）間質性肺疾患<br>肺臓炎，肺浸潤，肺障害等の間質性肺疾患（3.0%，6.9%）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 | 根治切除不能な悪性黒色腫<br>国内第 2 相試験（ONO-4538-17 試験）において，本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 30 例中 30 例（100%）に副作用が認められた．主な副作用は，発疹 18 例（60.0%），下痢 16 例（53.3%），発熱，高リパーゼ血症 各 12 例（40.0%），AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇 各 11 例（36.7%），そう痒症 10 例（33.3%），食欲減退 8 例（26.7%），甲状腺機能低下症，倦怠感，肝機能異常 各 7 例（23.3%），嘔吐 6 例（20.0%），低ナトリウム血症，高アミラーゼ血症，γ-GTP 上昇，便秘，疲労，関節痛，頭痛 各 5 例（16.7%），ALP 上昇，斑状丘疹状皮疹，悪心 各 4 例（13.3%），口内炎 3 例（10.0%）であった．<br>海外第 3 相試験（CA209067 試験）において，本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 313 例中 300 例（95.8%）に副作用が認められた．主な副作用は，下痢 142 例（45.4%），疲労 118 例（37.7%），そう痒症 112 例（35.8%），発疹 91 例（29.1%），悪心 88 例（28.1%），発熱，食欲減退 各 60 例（19.2%），ALT（GPT）上昇 59 例（18.8%），AST（GOT）上昇，甲状腺機能低下症 各 51 例（16.3%），嘔吐 50 例（16.0%），高リパーゼ血症 45 例（14.4%），関節痛 42 例（13.4%），大腸炎 41 例（13.1%），斑状丘疹状皮疹 38 例（12.1%），呼吸困難 36 例（11.5%），頭痛，甲状腺機能亢進症 各 34 例（10.9%）であった．（根治切除不能な悪性黒色腫用法追加時）<br>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>国際共同第 3 相試験（CA209214 試験）において，本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 547 例（日本人 38 例を含む）中 509 例（93.1%）に副作用が認められた．主な副作用は，疲労 202 例（36.9%），そう痒症 154 例（28.2%），下痢 145 例（26.5%），発疹 118 例（21.6%），悪心 109 例（19.9%），リパーゼ増加 90 例（16.5%），甲状腺機能低下症 85 例（15.5%），発熱 79 例（14.4%），関節痛 76 例（13.9%），食欲減退 75 例（13.7%），無力症 72 例（13.2%），アミラーゼ増加 71 | 貧血 441 例（20.6%），好中球減少 422 例（19.7%），口内炎 417 例（19.4%），下痢 396 例（18.5%），肝機能障害 394 例（18.4%），食欲不振 338 例（15.8%），発熱 309 例（14.4%），倦怠感 259 例（12.1%），悪心 228 例（10.6%），リパーゼ増加 227 例（10.6%）等であった．（再審査終了時）<br>（1）重大な副作用<br>1）骨髄抑制<br>汎血球減少（0.1%[注1)]），血小板減少（82.8%），白血球減少（78.5%），好中球減少（79.6%），貧血（59.1%）があらわれることがあるので，定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>2）感染症<br>好中球減少の有無にかかわらず肺炎，敗血症，壊死性筋膜炎等の重篤な感染症（頻度不明[注2)]）があらわれることがあり，死亡例も報告されている．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．<br>3）高血圧（59.1%）<br>高血圧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又は休薬し，適切な処置を行うこと．<br>4）出血<br>鼻出血（23.7%），皮下出血（16.1%），口腔内出血（6.5%），性器出血（2.2%），喀血（3.2%），結膜出血（1.1%），腫瘍出血（1.1%），消化管出血（7.5%），脳出血（0.3%[注1)]）があらわれることがあるので，定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>5）消化管穿孔<br>腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし，消化管穿孔（0.2%[注1)]）又は消化管瘻（頻度不明[注2)]）があらわれることがある．また，消化管穿孔については， |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 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）<br>2）重症筋無力症，心筋炎，筋炎，横紋筋融解症<br>重症筋無力症（頻度不明※，0.1%），心筋炎（頻度不明※，0.1%），筋炎（0.1%，0.6%），横紋筋融解症（頻度不明※，0.1%）があらわれることがあり，これらを合併したと考えられる症例も報告されている．筋力低下，眼瞼下垂，呼吸困難，嚥下障害，CK（CPK）上昇，心電図異常，血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．また，重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので，呼吸状態の悪化に十分注意すること．<br>3）大腸炎，重度の下痢<br>大腸炎（1.3%，7.0%），重度の下痢（1.0%，6.0%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，持続する下痢，腹痛，血便等の症状があらわれた場合には，投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．<br>4）1型糖尿病<br>1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.4%，0.6%）があらわれ，糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので，口渇，悪心，嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること．1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し，インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと．<br>5）免疫性血小板減少性紫斑病<br>免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明※，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し，適切な処置を行うこと． | 例（13.0%），ALT（GPT）増加60例（11.0%），嘔吐及び甲状腺機能亢進症59例（10.8%）及びAST（GOT）増加58例（10.6%）であった．（腎細胞癌効能効果追加時）<br>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度については，本剤単独投与は国内第2相試験（CA184396試験）及び海外第3相試験（MDX010-20試験）の本剤群の結果を合わせて算出，ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与は国内第2相試験（ONO-4538-17試験），海外第3相試験（CA209067試験）及び国際共同第3相試験（CA209214試験）の本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）併用群の結果を合わせて算出した．なお，「重大な副作用」の発現頻度は，本剤単独投与時，ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与時の順に記載した．（*：単独投与における海外第3相試験（MDX010-20試験）の本剤+gp100併用群での発現頻度）<br>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．<br><br>（1）重大な副作用<br>1）大腸炎，消化管穿孔：大腸炎（7%，7.1%），消化管穿孔（1%*，0.2%）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．<br>2）重度の下痢：重度の下痢（4%，6.0%）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．<br>3）肝不全，肝機能障害：肝不全（1%未満，頻度不明），ALT（GPT）上昇（3%，14.6%），AST（GOT）上昇（3%，13.5%）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 | 腫瘍の急激な壊死・縮小を伴わず発現した例も報告されている．観察を十分行い，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．<br>6）QT間隔延長（6.5%），心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）（0.3%[注1)]）<br>QT間隔延長，心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，必要に応じて減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>7）心不全（3.2%），左室駆出率低下（9.7%）<br>心不全，左室駆出率低下があらわれることがあるので，適宜心機能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，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>8）肺塞栓症（1.0%[注1)]），深部静脈血栓症（0.9%[注1)]）<br>肺塞栓症，深部静脈血栓症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．<br>9）血栓性微小血管症（頻度不明[注2)]）<br>血栓性微小血管症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，破砕赤血球を伴う貧血，血小板減少，腎機能障害等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．<br>10）一過性脳虚血発作（0.3%[注1)]），脳梗塞（0.2%[注1)]）<br>一過性脳虚血発作，脳梗塞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．<br>11）播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明[注2)]）<br>播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血小板数，血清FDP値，血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異 |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 6）肝機能障害，肝炎，硬化性胆管炎<br>AST（GOT）増加，ALT（GPT）増加，γ-GTP 増加，Al-P 増加，ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.7%，4.7%），肝炎（0.3%，2.4%），硬化性胆管炎（頻度不明※，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．<br>7）甲状腺機能障害<br>甲状腺機能低下症（7.1%，16.2%），甲状腺機能亢進症（3.1%，10.7%），甲状腺炎（1.2%，3.7%※）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．<br>8）神経障害<br>末梢性ニューロパチー（1.2%，3.1%），多発ニューロパチー（0.1%，0.3%），自己免疫性ニューロパチー（頻度不明※，頻度不明※），ギラン・バレー症候群（頻度不明※，0.1%），脱髄（頻度不明※，頻度不明※）等の神経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．<br>9）腎障害<br>腎不全（0.5%，1.8%），尿細管間質性腎炎（0.1%，0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので，本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い，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．<br>10）副腎障害<br>副腎機能不全（1.0%，4.9%）等の副腎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．<br>11）脳炎 | 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．<br>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*，頻度不明），薬剤性過敏症症候群（いずれも頻度不明）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．<br>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%，5.5%），下垂体機能低下症（2%，0.8%），甲状腺機能低下症（1%，16.1%）及び副腎機能不全（1%，4.8%）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．<br>6）末梢神経障害：ギラン・バレー症候群（1%未満*，0.1%）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．<br>7）腎障害：腎不全（1%，1.8%）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．<br>8）間質性肺疾患：急性呼吸窮迫症候群（1%未満*，頻度不明），肺臓炎（1%未満*，6.1%），間質性肺疾患（頻度不明，0.7%）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，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． | 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．<br>12）てんかん様発作（1.1%），可逆性後白質脳症症候群（0.2%注1））<br>てんかん様発作，可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがあるので，てんかん様発作及び RPLS に一致する徴候や症状〔高血圧（伴わない例もある），頭痛，覚醒低下，精神機能変化，及び皮質盲を含めた視力消失など〕が認められた場合は，本剤の投与を中止し，高血圧管理を含め，適切な処置を行うこと．<br>13）急性膵炎（0.9%注1））<br>急性膵炎があらわれることがあるので，定期的に膵酵素を含む検査を行うなど観察を十分に行い，膵炎を示唆する症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>14）甲状腺機能障害<br>甲状腺機能低下症（33.3%），甲状腺機能亢進症（1.1%）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中に甲状腺機能の検査を行うなど十分な観察を行い，適切な処置を行うこと．<br>15）肝不全，肝機能障害，黄疸<br>肝不全（0.1%注1）），AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP 上昇を伴う肝機能障害（59.1%），血中ビリルビンの増加（28.0%），黄疸（1.0%注1））があらわれることがあるので，定期的に肝機能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本剤を減量，休薬，又は投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．<br>16）間質性肺炎（2.2%）<br>間質性肺炎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．<br>17）急性腎障害（1.1%） |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 脳炎（頻度不明※，0.1%）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投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．<br>12）重度の皮膚障害<br>中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明※，頻度不明※），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明※，0.1%），類天疱瘡（頻度不明※，0.1%），多形紅斑（0.2%，0.2%）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投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>13）静脈血栓塞栓症<br>深部静脈血栓症（0.1%，0.3%），肺塞栓症（0.1%，0.1%）等の静脈血栓塞栓症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．<br>14）Infusion reaction<br>アナフィラキシー，発熱，悪寒，そう痒症，発疹，高血圧，低血圧，呼吸困難，過敏症等を含む Infusion reaction（2.5%，3.9%）があらわれることがあるので，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．<br><br>(2) その他の副作用<br>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．<br>1）単独投与 | 9）筋炎：筋炎（頻度不明，0.6%）があらわれることがあるので，筋力低下，筋肉痛，CK（CPK）上昇等の観察を十分に行い，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．<br>10）Infusion reaction：Infusion reaction（1%，2.6%）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，本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと．<br><br>(2) その他の副作用<br>単独投与<br><table><tr><th>種類/頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>皮膚</td><td>そう痒症，発疹</td><td>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>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>消化器</td><td>悪心，嘔吐，腹痛</td><td>腹部不快感，下腹部痛，便秘，放屁</td><td>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，血中アミラーゼ上昇</td></tr><tr><td>内分泌</td><td></td><td>甲状腺機能亢進症</td><td>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>肝臓</td><td></td><td>ALP 上昇，血中ビリルビン上昇</td><td>肝炎，肝腫大，黄疸，γ-GTP 上昇</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>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</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽，呼吸困難</td><td>呼吸不全，肺浸</td></tr></table> | 急性腎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，投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>18）ネフローゼ症候群（3.2%）<br>ネフローゼ症候群があらわれることがあるので，本剤投与開始前に尿検査を行うことが望ましい．本剤投与中も，尿蛋白等の観察を十分に行い，ネフローゼ症候群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．<br>19）横紋筋融解症（頻度不明[注2)]），ミオパシー（0.1%[注1)]）<br>横紋筋融解症，ミオパシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等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．また，横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること．<br>20）副腎機能不全（0.3%[注1)]）<br>副腎機能不全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．<br>21）腫瘍崩壊症候群（0.2%[注1)]）<br>腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので，血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど，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投与を中止し，適切な処置（生理食塩液，高尿酸血症治療剤等の投与，透析等）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．<br>22）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明[注2)]），多形紅斑（頻度不明[注2)]）<br>皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑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．<br>注 1：外国臨床試験における副作用発現頻度<br>注 2：自発報告のため頻度不明 |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | | | |

| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明* |
|---|---|---|---|---|
| 血液及びリンパ系障害 | | 貧血，リンパ球減少症，白血球減少症，血小板減少症 | リンパ節症，赤血球数減少，ヘマトクリット減少，白血球数増加，好中球数増加，単球数増加，好中球減少症，好酸球増加症，ヘモグロビン減少 | 単球数減少，好酸球数減少 |
| 心臓障害 | | | 徐脈，心房細動，心室性期外収縮，頻脈，動悸，伝導障害，心電図QT延長 | 不整脈，心肥大，心不全，急性心不全 |
| 耳及び迷路障害 | | | 回転性めまい，耳不快感，難聴 | |
| 内分泌障害 | | リパーゼ増加 | 下垂体機能低下症，下垂体炎，血中コルチコトロピン減少，尿中ブドウ糖陽性，抗甲状腺抗体陽性 | |
| 眼障害 | | 眼乾燥 | ぶどう膜炎，硝子体浮遊物，流涙増加，霧視，視力障害，複視，角膜障害 | フォークト・小柳・原田症候群 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 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，頚部痛 | 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，フォークト・小柳・原田症候群 |
| 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 |

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと．

| | 20%以上 | 2%以上～20%未満 | 2%未満 | 頻度不明注) |
|---|---|---|---|---|
| 感染症 | 上気道炎（24.7%） | ウイルス感染，麦粒腫，真菌感染，耳部感染，爪囲炎，肺炎，尿路感染，毛包炎 | 気管支炎，蜂巣炎，歯瘻，感染性腸炎 | 口腔感染 |
| 血液 | リンパ球数減少（57.0%） | 好酸球数増加 | 血中エリスロポエチン増加，単球数減少 | |
| 内分泌 | | TSH 増加，甲状腺炎 | TSH 減少，遊離T3減少，エストラジオール増加 | |
| 代謝 | 食欲不振（66.7%），リパーゼ増加（52.7%），低アルブミン血症（43.0%），高アミラーゼ血症（38.7%），低リン酸血症（23.7%），低蛋白血症（21.5%） | 低カルシウム血症，脱水，高尿酸血症，高血糖，高カリウム血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，低血糖症，高カルシウム血症，低クロール血症，高ナトリウム血症 | アルカローシス，テタニー，血中トリグリセリド増加，高リン酸塩血症，低マグネシウム血症，糖尿病悪化，血中アミラーゼ減少，高コレステロール血症，高脂血症，グリコヘモグロビン増加 | |
| 精神系 | | 不眠症 | 抑うつ気分 | 不安 |
| 神経系 | 味覚異常（49.5%），頭痛（28.0%） | めまい，味覚消失，しびれ感，意識消失，振戦 | ニューロパシー，回転性めまい，平衡障害，記憶障害，認知障害，傾眠，思考力低下 | 錯感覚，知覚過敏，嗜眠 |
| 眼 | | 結膜炎，眼脂，流涙増加，霧視 | 黄斑浮腫，眼乾燥，眼瞼炎，光視症，視覚障害，深径覚の変化，白内障，涙腺刺激症状，眼の異物感，睫毛変色 | 眼球浮腫 |
| 耳 | | 耳鳴 | 耳介腫脹 | |
| 心血管系 | | 動悸，心嚢液貯留，心房細動，上室性不整脈 | 徐脈，心筋症，頻脈，ほてり，心筋梗塞 | |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | | | | | イピリムマブ（遺伝子組換え） | | | | スニチニブリンゴ酸塩 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 胃腸障害 | 下痢，悪心 | 腹痛，口内乾燥，口内炎，嘔吐，便秘，消化不良 | 腹部不快感，腹部膨満，腹水，胃潰瘍，胃炎，腸炎，膵炎，口の感覚鈍麻，口唇炎，胃食道逆流性疾患，放屁，口腔障害，歯肉出血，嚥下障害，流涎過多，胃腸障害，口腔知覚不全，消化管出血 | 十二指腸潰瘍 | | | | 染 | 呼吸器 | | 発声障害，鼻炎，咳嗽，胸水，呼吸困難，鼻乾燥，しゃっくり | 一酸化炭素拡散能減少，湿性咳嗽，低酸素症，努力呼気量減少，肺水腫，鼻痛，鼻浮腫 | |
| | 全身障害 | 疲労，無力症 | 倦怠感，発熱，悪寒，浮腫，粘膜の炎症，インフルエンザ様疾患 | 口渇，顔面浮腫，注射部位反応，腫脹，胸部不快感，全身健康状態低下，疼痛，胸痛 | | | | | 生殖器 | 無月経 | 消化器 | 下痢（63.4%），口内炎（52.7%），悪心（47.3 %），歯肉炎（28.0 %），嘔吐（25.8%），口唇炎（22.6 %），腹痛（21.5%） | 消化不良，肛門直腸障害［肛門炎，肛門潰瘍等］，便秘，腹部不快感，痔核，舌炎，腹部膨満，歯周炎，腹水，口のしびれ感，嚥下障害，胃炎，口唇乾燥，胃腸炎，逆流性食道炎 | 口内乾燥，おくび，口腔内浮腫，歯肉萎縮，痔瘻，変色便，胃酸過多，胃腸障害，歯痛，齲歯，唾液分泌低下 | 鼓腸，消化管潰瘍，食道炎 |
| | 免疫系障害 | | | リウマチ因子増加，抗核抗体増加，補体因子増加，抗リン脂質抗体陽性，サルコイドーシス | リウマチ因子陽性，インターロイキン濃度増加 | | | | | | 肝胆道系 | | 脂肪肝 | | 胆嚢炎 |
| | 感染症 | | | 癰，気管支炎，気道感染，蜂巣炎，爪感染，外耳炎，中耳炎，歯周炎，歯肉炎，鼻咽頭炎，膿疱性皮疹，帯状疱疹，尿路感染，肺感染 | | | | | | | 皮膚 | 皮膚変色（73.1%），手足症候群（68.8%），発疹（46.2%），顔面浮腫（35.5%） | 脱毛症，そう痒症，紅斑，皮膚乾燥，皮膚炎，紫斑，皮膚剥脱，爪の異常，湿疹，毛髪色素脱失，毛髪変色，ざ瘡，爪変色，蕁麻疹，皮膚びらん | 過角化，硬結，水疱，多汗症，皮膚障害，皮膚色素脱失，皮膚疼痛，皮下結節，被角血管腫，爪甲脱落症 | 皮膚病変，壊疽性膿皮症 |
| | | | | | | 消化器 | 腹痛，便秘，下痢，口内乾燥，悪心，嘔吐 | 腹部不快感，上腹部痛，消化不良，胃食道逆流性疾患，口内炎，膵炎，胃炎，腹部膨満，嚥下障害 | 十二指腸炎 | | 筋骨格系 | | 筋骨格痛，筋痛，関節痛，筋痙縮，筋硬直，筋力低下，骨痛 | 関節炎，関節腫脹，単径部痛，筋緊張 | |
| | | | | | | 内分泌 | 甲状腺機能亢進症 | 甲状腺炎，血中甲状腺刺激ホルモン減少，血中甲状腺刺激ホルモン増加 | | | 腎臓 | 血中クレアチニン増加（38.7%），蛋白尿（20.4%） | BUN 増加，血尿，着色尿，排尿困難，腎機能障害 | 血中クレアチニン減少，水腎症，膿尿，頻尿，血中クレアチン増加 | |
| | | | | | | 肝臓 | | 自己免疫性肝炎，肝炎，高ビリルビン血症，高トランスアミナーゼ血症，ALP 上昇，γ-GTP 上昇 | | | 生殖器 | | 性器潰瘍，不規則月経 | 月経過多，月経遅延 | |
| | | | | | | 腎臓 | 血中クレアチニン上昇 | 尿細管間質性腎炎 | | | その他 | 疲労（63.4%），LDH増加（44.1%），浮腫（44.1%），発熱（35.5%），ALP増加（23.7%），倦怠感（23.7%） | 体重増加，CRP増加，体重減少，粘膜炎，悪寒，胸痛，CK（CPK）増加，口渇，熱感 | 創傷治癒遅延，粘膜乾燥，無力症，疼痛，$PO_2$低下，血中二酸化炭素増加，血胸，創合併症，血管拡張，胸部不快感，握力低下，異常感 | 過敏症 |
| | | | | | | 呼吸器 | 咳嗽，呼吸困難 | 口腔咽頭痛，胸水，発声障害 | | | | | | | |
| | | | | | | 筋骨格系 | 関節痛，筋肉痛 | 筋痙縮，筋力低下，四肢痛，筋骨格痛，脊椎関節障害，関節炎，背部痛，横紋筋融解症 | シェーグレン症候群，ミオパチー | | | | | | |
| | | | | | | 全身・投与部位 | 無力症，疲労，発熱 | インフルエンザ様疾患，倦怠感，粘膜の炎症，末梢性浮腫，疼痛，口渇，浮腫，胸痛，悪寒，体重減少 | | | | | | | |

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与

| 種類/頻度 | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 皮膚 | そう痒症，発疹，斑状丘疹状皮疹，皮膚乾燥 | 脱毛症，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，湿疹，紅斑，毛髪変色，多汗症，寝汗，紅斑性皮疹，全身性皮疹，斑状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，皮膚色素減少，蕁麻疹，乾癬，尋常性白斑 | |
| 消化器 | 腹痛，便秘，下痢，口内乾燥，悪心，嘔吐 | 腹部不快感，上腹部痛，消化不良，胃食道逆流性疾患，口内炎，膵炎，胃炎，腹部膨満，嚥下障害 | 十二指腸炎 |
| 内分泌 | 甲状腺機能亢進症 | 甲状腺炎，血中甲状腺刺激ホルモン減少，血中甲状腺刺激ホルモン増加 | |
| 肝臓 | | 自己免疫性肝炎，肝炎，高ビリルビン血症，高トランスアミナーゼ血症，ALP 上昇，γ-GTP 上昇 | |
| 腎臓 | 血中クレアチニン上昇 | 尿細管間質性腎炎 | |
| 呼吸器 | 咳嗽，呼吸困難 | 口腔咽頭痛，胸水，発声障害 | |
| 筋骨格系 | 関節痛，筋肉痛 | 筋痙縮，筋力低下，四肢痛，筋骨格痛，脊椎関節障害，関節炎，背部痛，横紋筋融解症 | シェーグレン症候群，ミオパチー |
| 全身・投与部位 | 無力症，疲労，発熱 | インフルエンザ様疾患，倦怠感，粘膜の炎症，末梢性浮腫，疼痛，口渇，浮腫，胸痛，悪寒，体重減少 | |

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | | | |

**ニボルマブ（遺伝子組換え）**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 代謝及び栄養障害 | 食欲減退 | 高血糖，低ナトリウム血症，高アミラーゼ血症 | 糖尿病，脱水，高尿酸血症，高カリウム血症，低カリウム血症，高カルシウム血症，低カルシウム血症，高ナトリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，低アルブミン血症，高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，脂質異常症，血中リン増加，低クロール血症，高マグネシウム血症 | 代謝性アシドーシス，総蛋白減少 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 関節痛 | 筋肉痛，四肢痛 | 筋固縮，筋力低下，側腹部痛，筋骨格硬直，リウマチ性多発筋痛，背部痛，関節炎，筋骨格痛，関節腫脹，開口障害，筋痙縮，シェーグレン症候群，頚部痛，腱炎，関節硬直 | |
| 精神・神経系障害 | | 味覚異常，浮動性めまい，頭痛 | 不眠症，傾眠，錯感覚，記憶障害，感覚鈍麻，不安，感情障害，リビドー減退，うつ病 | |

**イピリムマブ（遺伝子組換え）**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 代謝 | 食欲減退，高アミラーゼ血症，高リパーゼ血症 | 脱水，糖尿病，高血糖，低アルブミン血症，低カルシウム血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，高カリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，糖尿病性ケトアシドーシス | |
| 眼 | | 眼乾燥，ぶどう膜炎，霧視，視力障害 | |
| 神経系 | 頭痛，味覚異常 | 感覚鈍麻，嗜眠，末梢性ニューロパチー，錯感覚，末梢性感覚ニューロパチー，失神，多発ニューロパチー，神経炎，腓骨神経麻痺，脳炎，浮動性めまい，回転性めまい | 自己免疫性ニューロパチー |
| 精神 | | 不安，うつ病，不眠症，錯乱状態 | |
| 心・血管系 | | 頻脈，ほてり，高血圧，低血圧，不整脈，動悸，心筋炎 | 心房細動 |
| 血液 | 貧血 | 好酸球増加症，好中球減少症，血小板減少症，白血球減少症，リンパ球減少症， | |
| 感染症 | | 結膜炎，肺炎，気道感染，気管支炎 | |
| その他 | | 過敏症，LDH 上昇，CRP 上昇，サルコイドーシス | |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 腎及び尿路障害 | | 血中クレアチニン増加 | 頻尿，蛋白尿，血尿，血中尿素増加，尿沈渣異常，膀胱炎 | |
| 呼吸器，胸郭及び縦隔障害 | | 呼吸困難，咳嗽 | 口腔咽頭痛，肺出血，胸水，しゃっくり，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎，喘鳴，鼻漏，鼻閉，喀血，サーファクタントプロテイン増加，低酸素症，気道の炎症，喉頭浮腫，発声障害 | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | そう痒症，発疹 | 皮膚乾燥，皮膚病変，紅斑，ざ瘡様皮膚炎，丘疹性皮疹，湿疹，尋常性白斑 | 蕁麻疹，中毒性皮疹，乾癬，紫斑，多汗症，寝汗，苔癬様角化症，爪の障害，手足症候群，皮膚色素過剰，毛髪変色，脱毛症，皮膚色素減少，皮膚腫瘤，皮膚炎，白斑，酒さ | |
| 血管障害 | | 高血圧 | 潮紅，ほてり，低血圧，血管炎 | |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| その他 | | 体重減少 | 硬膜下血腫，真珠腫，気管出血，乳頭痛，細胞マーカー増加，血中CK（CPK）減少，血中LDH 増加，CRP 増加，体重増加，血中CK（CPK）増加 | 組織球性壊死性リンパ節炎 |

2）併用投与

| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明※ |
|---|---|---|---|---|
| 血液及びリンパ系障害 | 貧血 | 血小板減少症，好中球減少症，好酸球増加症，白血球減少症，リンパ球減少症 | リンパ節症，白血球増加症，ヘマトクリット減少，単球数増加症，好酸球数減少，ヘモグロビン減少 | 好中球数増加，単球数減少，赤血球数減少 |
| 心臓障害 | | 頻脈，動悸 | 不整脈，心不全 | 心房細動，徐脈，心肥大，急性心不全，心室性期外収縮，伝導障害，心電図ＱＴ延長 |
| 耳及び迷路障害 | | 回転性めまい | 難聴 | 耳不快感 |
| 内分泌障害 | 下垂体炎 | | 下垂体機能低下症，性腺機能低下，血中コルチコトロピン減少 | 尿中ブドウ糖陽性，抗甲状腺抗体陽性 |
| 眼障害 | | 霧視，眼乾燥 | ぶどう膜炎，視力障害，硝子体浮遊物，流涙増加，複視，角膜障害 | フォークト・小柳・原田症候群 |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 腹痛，下痢，嘔吐，悪心，便秘，口内乾燥 | 腹部膨満，腹部不快感，消化不良，胃食道逆流性疾患，嚥下障害，膵炎，口内炎 | 胃炎，腸炎，放屁，胃腸障害，口腔知覚不全，腸管穿孔，腹水，口唇炎 | 胃潰瘍，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，流涎過多，口の感覚鈍麻，口腔障害，歯肉出血，消化管出血 |
| 全身障害 | 疲労，発熱，無力症 | 倦怠感，疼痛，浮腫，粘膜の炎症，悪寒，インフルエンザ様疾患 | 顔面浮腫，口渇，注射部位反応，腫脹，胸部不快感，全身健康状態低下，胸痛 | |
| 免疫系障害 | | | リウマチ因子増加，サルコイドーシス | リウマチ因子陽性，抗核抗体増加，補体因子増加，抗リン脂質抗体陽性，インターロイキン濃度増加 |
| 感染症 | | 肺感染，結膜炎，鼻咽頭炎， | 気管支炎，気道感染，蜂巣炎，歯肉炎，帯状疱疹，尿路感染，膿疱性皮疹 | 癰，歯周炎，爪感染，外耳炎，中耳炎 |
| 代謝及び栄養障害 | 食欲減退，高リパーゼ血症，高アミラーゼ血症 | 糖尿病，高血糖，低ナトリウム血症，脱水，高カリウム血症，低カリウム血症，低アルブミン血症，低カルシウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症 | 高カルシウム血症，高コレステロール血症，高ナトリウム血症，高トリグリセリド血症，高尿酸血症，脂質異常症，低クロール血症，代謝性アシドーシス | 高マグネシウム血症，総蛋白減少，血中リン増加 |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 関節痛，筋肉痛 | 関節炎，筋骨格痛，背部痛，四肢痛，筋痙縮，筋力低下 | 筋骨格硬直，関節腫脹，頚部痛，脊椎関節障害，側腹部痛，筋固縮，関節硬直，リウマチ性多発筋痛，腱炎 | シェーグレン症候群，開口障害 |
| 精神・神経系障害 | 味覚異常，頭痛 | 浮動性めまい，嗜眠，不眠症，錯感覚，錯乱状態 | 失神，不安，うつ病，感覚鈍麻，傾眠，記憶障害，感情障害，リビドー減退，神経炎，腓骨神経麻痺 | |
| 腎及び尿路障害 | 血中クレアチニン増加 | | 頻尿，蛋白尿，血尿，血中尿素増加 | 尿沈渣異常，膀胱炎 |
| 呼吸器，胸郭及び縦隔障害 | 咳嗽，呼吸困難 | 発声障害，口腔咽頭痛 | しゃっくり，気道の炎症，胸水，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎，喘鳴，鼻漏，鼻閉，喀血，低酸素症 | 肺出血，喉頭浮腫，サーファクタントプロテイン増加 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 発疹，そう痒症，丘疹性皮疹，皮膚乾燥 | 皮膚炎，皮膚病変，紅斑，ざ瘡様皮膚炎，脱毛症，湿疹，皮膚色素減少，多汗症，寝汗，蕁麻疹，尋常性白斑 | 白斑，中毒性皮疹，乾癬，皮膚色素過剰，毛髪変色，手足症候群，苔癬様角化症，爪の障害，皮膚腫瘤， | 酒さ，紫斑 |
| 血管障害 | | 高血圧，低血圧，ほてり | 潮紅 | 血管炎 |

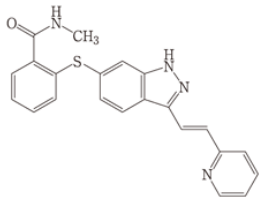
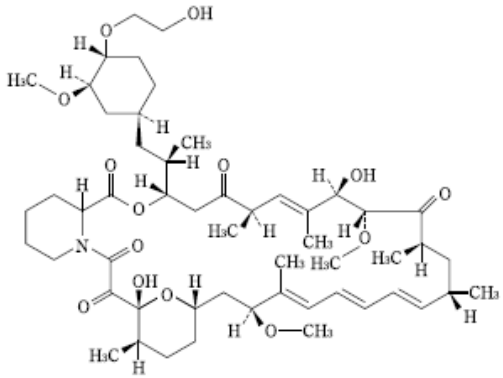
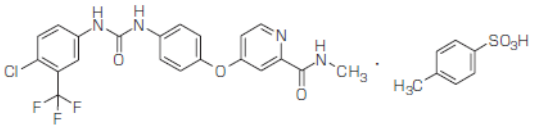
| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | その他 / 体重減少 / 血中 LDH 増加，CRP 増加，血中 CK(CPK) 増加，体重増加 / 細胞マーカー増加，血中 CK(CPK) 減少，硬膜下血腫，真珠腫，気管出血，乳頭痛，組織球性壊死性リンパ節炎<br>※：単独投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02，05，06，08，15 及び 41 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025，ONO-4538-11/CA209141，ONO-4538-12 及び ONO-4538-21/CA209238 試験）の結果から，併用投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験），海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）の結果から集計し，それ以外の臨床試験，自発報告，海外での報告は頻度不明とした． | | |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | | | |
| 使用上の注意 | 5．高齢者への投与<br>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． | 4．高齢者への投与<br>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．高齢者への投与<br>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，注意して投与すること． |
| 使用上の注意 | 6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与<br>（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にのみ投与すること．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，10 mg/kg の週 2 回投与（AUC 比較で臨床曝露量の約 6 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．〕<br>（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．〕 | 5．妊婦，産婦，授乳婦等への投与<br>（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．］<br>（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．妊婦，産婦，授乳婦等への投与<br>（1）妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと．また妊娠可能な女性に対しては，適切な避妊を行うよう指導すること．［妊婦における使用経験はない．動物実験（ラット及びウサギ）で，胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている．］<br>（2）授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること．［授乳婦における使用経験はない．動物実験（ラット）において，スニチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている．］ |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 7．小児等への投与<br>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）． | 6．小児等への投与<br>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．小児等への投与<br>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）． |
| 使用上の注意 | | | 8．過量投与<br>過量投与に対する特異的な解毒剤はない．必要に応じて，嘔吐又は胃洗浄によって，未吸収の薬剤を除去すること． |
| 使用上の注意 | 8．適用上の注意<br>（1）調製時<br>1）バイアルは振盪せず，激しく撹拌しないこと．<br>2）本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈し，総液量は60mL以上を目安とする．なお，希釈する場合，1回240 mg投与時の総液量は体重30 kg以上の患者には150 mL以下，体重30 kg未満の患者には100 mL以下とする．<br>3）添加後は静かに混和し，急激な振盪は避けること．<br>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．<br>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．<br>6）他剤との混注はしないこと．<br>（2）投与経路<br>必ず静脈内投与とし，皮下，筋肉内には投与しないこと．<br>（3）投与時<br>本剤は点滴静注のみとし，急速静注は行わないこと． | 7．適用上の注意<br>（1）調製時<br>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．<br>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．<br>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．<br>（2）投与時<br>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．<br>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．<br>3）本剤は，独立したラインにより投与すること． | 9．適用上の注意<br>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，更には穿孔をお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．］ |
| 使用上 | 9．その他の注意<br>（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． | 8．その他の注意<br>（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． | 10．その他の注意<br>（1）本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり，多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投 |

| 一般的名称 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | イピリムマブ（遺伝子組換え） | スニチニブリンゴ酸塩 |
|---|---|---|---|
| の注意 | (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．<br>(3) 海外臨床試験において，本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で，重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた． | (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． | 与経験がある患者であった．また，本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が報告されている．<br>(2) 成長板が閉鎖していないサルを用いた反復投与毒性試験において，骨端軟骨の異形成が認められた．本所見の頻度及び程度は用量依存的であった．<br>(3) ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において，副腎皮質のうっ血・出血（サル）及び壊死（ラット）が認められた．<br>(4) 反復投与毒性試験（ラット及びサル）において雌雄の生殖器官への影響が認められた．<br>(5) 6 ヵ月がん原性試験（ヘミ接合体 rasH2 トランスジェニックマウス）において，胃粘膜上皮細胞の過形成（25mg/kg/day 以上投与群），胃・十二指腸の癌（50mg/kg/day 投与群）が認められた．また，脾臓及び子宮の血管肉腫の発生頻度の増加が認められた（雌 25mg/kg/day 以上投与群）．2 年間がん原性試験（SD 系ラット）において，副腎髄質の褐色細胞腫及び過形成の発生頻度の増加が認められた（雄 3mg/kg/day 投与群，1 年間以上投与後）．また，十二指腸のブルンネル腺癌（雌 1mg/kg/day 以上投与群と雄 3mg/kg/day 投与群）及び腺胃の粘液細胞の過形成（雄 3mg/kg/day 投与群）が認められた． |
| 添付文書作成日 | － | － | 2018 年 3 月改訂（第 12 版） |
| 備考 | 申請薬剤 | 申請薬剤 | 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214）の対照薬 |

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 販売名 | インライタ錠®1mg，インライタ錠®5mg | アフィニトール®錠 2.5mg，アフィニトール®錠 5mg | ネクサバール®錠 200mg |
| 会社名 | ファイザー株式会社 | ノバルティス ファーマ株式会社 | バイエル薬品株式会社 |
| 承認年月日 | 2012 年 6 月 29 日 | 2.5mg：2012 年 8 月 24 日<br>5mg：2010 年 1 月 20 日 | 2008 年 1 月 25 日<br>2009 年 5 月 20 日（効能・効果の追加）<br>2014 年 6 月 20 日（効能・効果の追加）<br>2016 年 2 月 29 日(効能・効果の一部変更) |
| 再審査・再評価年月日 | 再審査期間<br>・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>8 年：2012 年 6 月 29 日～2020 年 6 月 28 日 | 再審査年月日：<br>・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌：2010 年 1 月 20 日～2018 年 1 月 19 日<br>・膵神経内分泌腫瘍：2011 年 12 月 22 日～2018 年 1 月 19 日<br>・結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫，結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫：2012 年 11 月 21 日～2022 年 11 月 20 日（希少疾病医薬品）<br>・手術不能又は再発乳癌：2014 年 3 月 17 日～2018 年 1 月 19 日<br>・神経内分泌腫瘍：2016 年 8 月 26 日～2018 年 1 月 19 日 | 再審査年月日：<br>・「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「切除不能な肝細胞癌」<br>8 年：2008 年 1 月 25 日～2016 年 1 月 24 日（終了）<br>・「根治切除不能な分化型甲状腺癌」<br>10 年：2014 年 6 月 20 日～2024 年 6 月 19 日<br>・「根治切除不能な甲状腺癌」<br>残余期間：2016 年 2 月 29 日～2024 年 6 月 19 日 |
| 規制区分 | 劇薬<br>処方箋医薬品 | 劇薬<br>処方箋医薬品 | 劇薬<br>処方箋医薬品 |

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 化学構造式 |  |  |  |
| 剤型含量 | インライタ錠 1mg：1 錠中アキシチニブ 1.000mg 含有<br>インライタ錠 5mg：1 錠中アキシチニブ 5.000mg 含有 | アフィニトール錠 2.5mg：1 錠中エベロリムス 2.5mg を含有<br>アフィニトール錠 5mg：1 錠中エベロリムス 5mg を含有 | 1 錠中，ソラフェニブ 200mg（ソラフェニブトシル酸塩として 274.0mg）含有 |
| 効能効果／用法用量 | 〈効能・効果〉<br>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br><br>〈用法・用量〉<br>通常，成人にはアキシチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する．なお，患者の状態により適宜増減するが，1 回 10mg 1 日 2 回まで増量できる． | 〈効能・効果〉<br>1．根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>2．神経内分泌腫瘍<br>3．手術不能又は再発乳癌<br>4．結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫<br>5．結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫<br><br>〈用法・用量〉<br>・腎細胞癌，神経内分泌腫瘍，結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合<br>通常，成人にはエベロリムスとして1日1回10 mgを経口投与する．なお，患者の状態により適宜減量する．<br><br>・手術不能又は再発乳癌の場合<br>内分泌療法剤との併用において，通常，成人にはエベロリムスとして1日1回10 mgを経口投与する．なお，患者の状 | 〈効能・効果〉<br>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，切除不能な肝細胞癌，根治切除不能な甲状腺癌<br><br>〈用法・用量〉<br>通常，成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する．なお，患者の状態により適宜減量する． |

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 効能効果／用法用量 | | 態により適宜減量する．<br><br>・結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合<br>通常，エベロリムスとして3.0 mg/m$^2$を1日1回経口投与する．<br>なお，患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する． | |
| 効能効果／用法用量 | 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉<br>(1) 抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない．<br>(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．<br><br>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉<br>(1) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について，有効性及び安全性は確立していない．<br>(2) 1 回 5mg 1 日 2 回，2 週間連続投与し，本剤に忍容性が認められる場合には，1 回 7mg 1 日 2 回投与に増量することができる．連続 2 週間投与して本剤に忍容性が認められる場合には，更に最大 1 回 10mg 1 日 2 回に増量することができる．<br>(3) 副作用がみられた場合は，必要に応じて，本剤を減量，休薬又は中止すること．減量して投与を継続する場合は，副作用の症状，重症度等に応じて，1 回 3mg 1 日 2 回，又は 1 回 2mg 1 日 2 回に減量すること．<br>(4) 本剤の血中濃度が上昇するため，中等度以上の肝機能障害のある患者では，減量を考慮するとともに，患者の状態をより慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること．［「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照］ | 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉<br>(1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合<br>1) スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない．<br>2) 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない．<br>(2) 神経内分泌腫瘍の場合<br>臨床試験に組み入れられた患者の原発部位，病理組織型，症候の有無等について，【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．<br>(3) 手術不能又は再発乳癌の場合<br>1) 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない．<br>2) 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及び HER2 の発現状況等について，【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．<br>3) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない．<br>(4) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合<br>臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について，【臨床成績】の項の内容を熟知し，本剤の有効 | 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉<br>(1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して<br>1) サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない．［「臨床成績」の項参照］<br>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．<br>(2) 切除不能な肝細胞癌に対して<br>1) 局所療法（経皮的エタノール注入療法，ラジオ波焼灼療法，マイクロ波凝固療法，肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法，放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない．<br>2) 肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない．<br>3) 肝細胞癌患者に本剤を使用する場合には，肝機能障害の程度，局所療法の適応の有無，全身化学療法歴等について，「臨床成績」の項の内容に準じて，適応患者の選択を行うこと．<br>(3) 根治切除不能な甲状腺癌に対して<br>1) 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について，「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理解した上で，適応患者の選択を行うこと．<br>2) 甲状腺未分化癌患者に対する本剤の有効性及び安 |

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 効能効果／用法用量 | | 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．<br><br>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉<br>(1) 食後に本剤を投与した場合，Cmax 及び AUC が低下するとの報告がある．本剤の投与時期は，臨床試験における設定内容に準じて選択し，食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること．（【薬物動態】，【臨床成績】の項参照）<br>(2) 間質性肺疾患が発現した場合は，症状，重症度等に応じて，以下の基準を考慮して，減量，休薬又は中止すること．<br>間質性肺疾患に対する減量，休薬及び中止基準<br>グレード[注1)]（症状）／投与の可否等<br>グレード1（無症候性の画像所見）／投与継続<br>グレード2（症候性：日常生活に支障なし）／症状が改善するまで休薬すること．投与を再開する場合は，半量の投与とする．<br>グレード3（症候性：日常生活に支障あり，酸素療法を要する）／本剤の投与を中止し，原則として再開しないこと．ただし，症状が改善し，かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ，半量の投与で再開可能とする．<br>グレード4（生命を脅かす：人工呼吸を要する）／投与中止<br>注 1）NCI-CTCAE v.3.0<br>(3) 肝機能障害患者では，本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため，減量を考慮するとともに，患者の状態をより慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること．また，結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では，本剤のトラフ濃度に基づいて投与量を調節すること．（「慎重投与」，【薬物動態】の項参照）<br>(4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び神経内分泌腫瘍の場合<br>サイトカイン製剤を含む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． | 全性は確立していない．<br>3）放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない．<br><br>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉<br>(1) サイトカイン製剤を含む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．<br>［「臨床成績」の項参照］<br>(2) 肝細胞癌に対する局所療法との併用について，有効性及び安全性は確立していない．<br>(3) 高脂肪食の食後に本剤を投与した場合，血漿中濃度が低下するとの報告がある．高脂肪食摂取時には食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間を避けて服用すること．［「薬物動態」の項参照］<br>(4) 副作用により本剤を減量，休薬又は中止する場合には，副作用の症状，重症度等に応じて以下の基準を考慮すること．<br>1）根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，切除不能な肝細胞癌に対して<br><br>減量基準<br>用量調節段階／投与量<br>通常投与量／1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与<br>1 段階減量／1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与<br>2 段階減量／1 回 400mg を隔日経口投与<br><br>皮膚毒性<br>皮膚の副作用のグレード／発現回数／投与量の調節<br>グレード 1：手足の皮膚の感覚障害，刺痛，痛みを伴わない腫脹や紅斑，日常生活に支障を来さない程度の不快な症状／回数問わず／本剤の投与を継続し，症状緩和のための局所療法を考慮する． |

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アキシチニブ</th><th>エベロリムス</th><th>ソラフェニブトシル酸塩</th></tr>
<tr><td>効能効果／用法用量</td><td></td><td>(5) 手術不能又は再発乳癌の場合<br>エキセメスタン以外の内分泌療法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．（【臨床成績】の項参照）<br>(6) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合<br>1) 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていない．<br>本剤とアフィニトール分散錠の切り換えに際しては，切り換えから 2 週間後を目安にトラフ濃度を測定すること．（【薬物動態】の項参照）<br>2) 本剤の全血中濃度を測定し，トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるように投与量を調節すること．トラフ濃度は，本剤の投与開始又は用量変更から 2 週間後を目安に測定するとともに，本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと．（「1．慎重投与」，「3．相互作用」，【薬物動態】の項参照）</td><td>
<table>
<tr><td rowspan="3">グレード 2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹，日常生活に支障を来す不快な症状</td><td>1回目</td><td>本剤の投与を継続し，症状緩和のための局所療法を考慮する．<br>7 日以内に改善が見られない場合は下記参照．</td></tr>
<tr><td>7日以内に改善が見られない場合あるいは2回目又は3回目</td><td>グレード 0～1 に軽快するまで休薬する．<br>本剤の投与を再開する場合は投与量を 1 段階下げる．（400mg 1 日 1 回又は 400mg 隔日 1 回）</td></tr>
<tr><td>4 回目</td><td>本剤の投与を中止する．</td></tr>
<tr><td rowspan="2">グレード 3：手足の皮膚の湿性落屑，潰瘍形成，水疱形成，激しい痛み，仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状</td><td>1 回目又は 2 回目</td><td>グレード 0～1 に軽快するまで休薬する．<br>本剤の投与を再開する場合は投与量を 1 段階下げる．（400mg 1 日 1 回又は 400mg 隔日 1 回）</td></tr>
<tr><td>3 回目</td><td>本剤の投与を中止する．</td></tr>
</table>
血液学的毒性
<table>
<tr><th>グレード</th><th>投与継続の可否</th><th>用量調節</th></tr>
<tr><td>グレード 0～2</td><td>投与継続</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>グレード 3</td><td>投与継続</td><td>1 段階下げる [b]</td></tr>
<tr><td>グレード 4</td><td>グレード 0～2 に軽快するまで休薬 [a]</td><td>1 段階下げる [b]</td></tr>
</table>
a. 30 日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする．<br>b. 2 段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする．<br><br>非血液学的毒性 [a]
<table>
<tr><th>グレード</th><th>投与継続の可否</th><th>用量調節</th></tr>
<tr><td>グレード 0～2</td><td>投与継続</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>グレード 3</td><td>グレード 0～2 に軽快するまで休薬 [b]</td><td>1 段階下げる [c]</td></tr>
<tr><td>グレード 4</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く．<br>b. 30 日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする．<br>c. 2 段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする．
</td></tr>
</table>

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 効能効果／用法用量 | | | 2）根治切除不能な甲状腺癌に対して<br><br>減量基準<br>用量調節段階：投与量<br>通常投与量：1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与<br>1 段階減量：1 回 400mg と 1 回 200mg とを交互に 12 時間間隔で経口投与<br>2 段階減量：1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与<br>3 段階減量：1 回 200mg を 1 日 1 回経口投与<br><br>皮膚毒性<br>皮膚の副作用のグレード：発現回数：投与量の調節 [a]<br>グレード 1：手足の皮膚の感覚障害，刺痛，痛みを伴わない腫脹や紅斑，日常生活に支障を来さない程度の不快な症状：回数問わず：本剤の投与を継続し，症状緩和のための局所療法を考慮する．<br>グレード 2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹，日常生活に支障を来す不快な症状：1回目：本剤の投与を継続し，症状緩和のための局所療法及び 1 段階減量を考慮する．7 日以内に改善が見られない場合は下記参照．<br>7日以内に改善が見られない場合又は2回目：グレード 0～1 に軽快するまで休薬する．本剤の投与を再開する場合は投与量を 1 段階下げる．<br>3 回目：グレード 0～1 に軽快するまで休薬する．本剤の投与を再開する場合は投与量を 2 段階下げる．[b]<br>4 回目：本剤の投与を中止する．<br>グレード 3：手足の皮膚の湿性落屑，潰瘍形成，水疱形成，激しい痛：1 回目：グレード 0～1 に軽快するまで休薬する．本剤の投与を再開する場合は投与量を 1 段階下げる． |

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 効能効果／用法用量 | | | |

| | | |
|---|---|---|
| み，仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状 | 2 回目 | グレード 0～1 に軽快するまで休薬する．本剤の投与を再開する場合は投与量を 2 段階下げる． |
| | 3 回目 | 本剤の投与を中止する． |

a. グレード 2 又は 3 の副作用により減量し，減量後の用量でグレード 2 以上の副作用が少なくとも 28 日間認められない場合は，開始時の用量に増量することができる．
b. 3 段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする．

血液学的毒性

| グレード | 投与継続の可否 | 用量調節 |
|---|---|---|
| グレード 0～2 | 投与継続 | 変更なし |
| グレード 3 | 投与継続 | 1 段階下げる [b] |
| グレード 4 | グレード 0～2 に軽快するまで休薬 [a] | 2 段階下げる [b] |

a. 30 日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする．
b. 3 段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする．

非血液学的毒性 [a]

| グレード | 発現回数 | 投与継続の可否 | 用量調節 |
|---|---|---|---|
| グレード 0～1 | 回数問わず | 投与継続 | 変更なし |
| グレード 2 | 回数問わず[a] | 投与継続 | 1 段階下げる [c,d] |
| グレード 3 | 1 回目 | グレード 0～2 に軽快するまで休薬 [b]<br>7 日以内に改善が見られない場合は下記参照 | 1 段階下げる [c,d] |
| | 7 日以内に改善が見られない場合あるいは 2 回目又は 3 回目 | グレード 0～2 に軽快するまで休薬 [b] | 2 段階下げる [c,d] |
| | 4 回目 | グレード 0～2 に軽快するまで休薬 [b] | 3 段階下げる [c,d] |
| グレード 4 | 回数問わず[a] | 投与中止 | 投与中止 |

a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く．
b. 30 日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする．
c. 3 段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする．
d. グレード 2 又は 3 の副作用により減量し，減量後の用量でグレード 2 以上の副作用が少なくとも 28 日間認められない場合は，開始時の用量に増量又は 1 段階増量することができる．

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 警告 | 本剤の投与にあたっては，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること．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を開始すること． | 1. 本剤の投与は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法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（特に，間質性肺疾患の初期症状，服用中の注意事項，死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し，同意を得てから投与を開始すること．<br>2. 本剤の投与により，間質性肺疾患が認められており，死亡に至った例が報告されている．投与に際しては咳嗽，呼吸困難，発熱等の臨床症状に注意するとともに，投与前及び投与中は定期的に胸部 CT 検査を実施すること．また，異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに，投与継続の可否について慎重に検討すること．（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，「1．慎重投与」，「2．重要な基本的注意」，「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）<br>3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で，本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り，死亡した例が報告されている．本剤投与期間中又は治療終了後は，劇症肝炎又は肝炎の増悪，肝不全が発現するおそれがあるので，定期的に肝機能検査を行うなど，肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること．（「2．重要な基本的注意」，「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）<br>4. 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていないので，切り換えに際しては，血中濃度を測定すること．（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，【薬物動態】の項参照） | 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，本剤の投与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本剤の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． |
| 禁忌 | 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］ | 1. 本剤の成分，シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者<br>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） | 1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者<br>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］ |

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 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）<br>（1）高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある．（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］<br>（2）甲状腺機能障害のある患者［甲状腺機能障害が悪化するおそれがある．（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］<br>（3）血栓塞栓症又はその既往歴のある患者［血栓塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある．（「重大な副作用」の項参照）］<br>（4）脳転移を有する患者［脳出血があらわれるおそれがある．］<br>（5）外科的処置後，創傷が治癒していない患者［創傷治癒遅延があらわれることがある．（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］<br>（6）中等度以上の肝機能障害を有する患者［本剤の血中濃度が上昇する．また，重度の肝機能障害を有する患者への使用経験はない．（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）］ | 1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>（1）肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症，重症化するおそれがある．〕<br>（2）感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある．〕<br>（3）肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある．小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない．〕（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，【薬物動態】の項参照）<br>（4）高齢者（「5．高齢者への投与」の項参照）<br>（5）肝炎ウイルス，結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある．〕（「2．重要な基本的注意」の項参照） | 1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>（1）重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［使用経験がない．］<br>（2）高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある．］<br>（3）血栓塞栓症の既往のある患者［心筋虚血，心筋梗塞などがあらわれるおそれがある．］<br>（4）脳転移のある患者［脳出血があらわれるおそれがある．］<br>（5）高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ |
| 使用上の注意 | 2．重要な基本的注意<br>（1）高血圧があらわれることがあるので，本剤投与期間中は定期的に血圧測定を行い，必要に応じて降圧剤の投与を行うなど，適切な処置を行うこと．管理できない重症の高血圧が認められた場合は，休薬すること．［「重大な副作用」の項参照］<br>（2）甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）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の検査を実施すること．本剤投与中に甲状腺機能低下症又は亢進症が認められた場合は，適切な処置を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］<br>（3）ヘモグロビン又はヘマトクリットが上昇することがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的にヘモグロビン又はヘマトクリットを観察し，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと． | 2．重要な基本的注意<br>（1）間質性肺疾患があらわれることがあるので，投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること．また，患者に対し，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には，直ちに連絡するよう指導すること．（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉，「1．慎重投与」，「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）<br>1）投与開始前<br>胸部 CT 検査を実施し，咳嗽，呼吸困難，発熱等の臨床症状の有無と併せて，投与開始の可否を慎重に判断すること．<br>2）投与開始後<br>定期的に胸部 CT 検査を実施し，肺の異常所見の有無を慎重に観察すること．咳嗽，呼吸困難，発熱等の臨床症状がみられた患者で，感染，腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外され | 2．重要な基本的注意<br>（1）手足症候群，剥脱性皮膚炎，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑，ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので，必要に応じて皮膚科を受診するよう，患者に指導すること．［「重大な副作用」の項参照］<br>（2）AST（GOT），ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること．<br>なお，主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので，これらの患者に投与する際は，血中アンモニア値等の検査を行うとともに，意識障害等の臨床症状を十分に観察すること．［「重大な副作用」の項参照］ |

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | (4) 創傷治癒を遅らせる可能性があるので，外科的処置が予定されている場合には，外科的処置の前に本剤の投与を中断すること．外科的処置後の投与再開は，患者の状態に応じて判断すること．［「重大な副作用」の項参照］<br>(5) 蛋白尿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尿蛋白を観察すること．中等度から重度の蛋白尿が認められた場合は，減量又は休薬すること．<br>(6) 手足症候群があらわれることがあるので，必要に応じて皮膚科を受診するよう，患者に指導すること．<br>(7) AST（GOT），ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること．［「重大な副作用」の項参照］ | た場合には，間質性肺疾患の診断を考慮し，必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力[DLCO]，酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること．本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には，適切な処置を行うこと．<br>なお，小児に対する胸部 CT 検査の実施に際しては，診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること．<br>(2) 本剤の免疫抑制作用により，細菌，真菌，ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり，B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性の患者において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある．本剤投与により，肝炎ウイルス，結核等が再活性化することがあるので，本剤投与に先立って肝炎ウイルス，結核等の感染の有無を確認し，本剤投与前に適切な処置をしておくこと．本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること．<br>(3) 重篤な腎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開始後は定期的に血清クレアチニン，血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと．<br>(4) 高血糖があらわれることがあるので，投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと．また，本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと．<br>(5) ヘモグロビン減少，リンパ球減少，好中球減少及び血小板減少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開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと． | (3) 急性肺障害，間質性肺炎があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては，呼吸困難，発熱，咳嗽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 線検査等を実施すること．急性肺障害，間質性肺炎が疑われる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．<br>また，呼吸困難，発熱，咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること．［「重大な副作用」の項参照］<br>(4) 血圧の上昇が認められることがあるので，本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい．高血圧があらわれた場合には，降圧剤の投与など適切な処置を行うこと．重症，持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には，投与の中止を考慮すること．［「重大な副作用」の項参照］<br>(5) 白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血があらわれることがあるので，定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，感染症，出血傾向等の発現に留意すること．［「重大な副作用」の項参照］<br>(6) 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行い，腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］<br>(7) 創傷治癒を遅らせる可能性があるので，手術時は投与を中断することが望ましい．手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること．<br>(8) 甲状腺癌患者に投与する際は，定期的に血清カルシウム濃度を測定すること．<br>(9) 甲状腺癌患者に投与する際は，定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること． |

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 3．相互作用<br>本剤は主に CYP3A4/5 で代謝されるので，本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には，注意して投与すること．CYP3A4/5 を阻害する薬剤との併用により，本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある．また CYP3A4/5 を誘導する薬剤との併用により，本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある．［「薬物動態」の項参照］<br><br>併用注意（併用に注意すること）<br><table><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><tr><td>CYP3A4/5 阻害剤<br>アゾール系抗真菌剤<br>〔ケトコナゾール（錠剤及び注射剤：国内未承認），イトラコナゾール等〕<br>マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン等）<br>HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）<br>グレープフルーツジュース</td><td>ケトコナゾールと併用投与したとき，単独投与時と比べ，本剤の Cmax及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ50％及び106％増加した．本剤の血中濃度が上昇し，副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので，CYP3A4/5阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること．やむを得ず併用する際には本剤の減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること．</td><td>これらの薬剤等が CYP3A4/5 の代謝活性を阻害するため，本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある．</td></tr><tr><td>CYP3A4/5 誘導剤<br>デキサメタゾン<br>フェニトイン<br>カルバマゼピン<br>リファンピシン<br>フェノバル</td><td>リファンピシンと併用投与したとき，単独投与時と比べ，本剤の Cmax及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ71％及び79％低下した．本剤の血中濃度が低下し，本剤の有効性が減弱するおそれがあるので，CYP3A4/5誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること．</td><td>これらの薬剤等が CYP3A4/5 の代謝活性を誘導するため，本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある．</td></tr></table> | 3．相互作用<br>本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され，腸管に存在するCYP3A4によっても代謝される．また，本剤はP糖蛋白（Pgp）の基質でもあるため，本剤経口投与後の吸収と消失は，CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる．CYP3A4又はPgp阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については，他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し，CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること．また，結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では，当該薬剤を併用したり中止する場合は，必ず本剤のトラフ濃度を測定し，投与量を調節すること．<br><br>（1）併用禁忌（併用しないこと）<br><table><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><tr><td>生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン，乾燥弱毒生風しんワクチン，経口生ポリオワクチン，乾燥BCG 等）</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと．</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し，病原性をあらわす可能性がある．</td></tr></table><br>（2）併用注意（併用に注意すること）<br><table><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><tr><td>リファンピシン<br>リファブチン</td><td>本剤の血中濃度が低下することがあるので，併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること．<br>やむを得ず併用する場合には，本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること．</td><td rowspan="2">これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる．</td></tr><tr><td>抗てんかん剤<br>フェノバルビタール<br>フェニトイン<br>カルバマゼピン等<br>抗HIV 剤<br>エファビレンツ<br>ネビラピン等<br>副腎皮質ホルモン剤<br>デキサメタゾン</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがある．<br>併用する場合には，本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること．</td></tr></table> | 3．相互作用<br>*In vitro*試験において，本剤は薬物代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）による酸化的代謝とグルクロン酸転移酵素（UGT1A9）によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので，本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には，注意して投与すること．また，*in vitro*試験で，本剤のUGT1A1，UGT1A9，CYP2B6，CYP2C9及びCYP2C8に対する阻害活性が示されており，これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある．<br><br>併用注意（併用に注意すること）<br><table><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><tr><td>イリノテカン</td><td>イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCがそれぞれ26～42％及び67～120％増加するとの報告がある．</td><td>本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することにより，SN-38の代謝を阻害し，血中濃度を上昇させる可能性がある．</td></tr><tr><td>ドキソルビシン</td><td>ドキソルビシンのAUCが21％増加したとの報告がある．</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>CYP3A4誘導薬（リファンピシン，フェノバルビタール，フェニトイン，カルバマゼピン，デキサメタゾン等）及びセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>リファンピシンとの併用により本剤のAUCが37％減少したとの報告がある．<br>CYP3A4誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある．</td><td>*In vitro*試験において，本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている．</td></tr><tr><td>ワルファリン</td><td>ワルファリンを併用した症例において，出血又はプロトロンビン時間の延長（INR値の上昇）の報告がある．本剤とワルファリンを併用する場合には，定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニタリングを行うこと．</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>ドセタキセル</td><td>ドセタキセルのAUCが36～80％増加したとの</td><td>機序不明</td></tr></table>

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | ビタール等<br>セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 | プレドニゾロン等<br>アゾール系抗真菌剤<br>イトラコナゾール<br>ボリコナゾール<br>フルコナゾール等<br>本剤の血中濃度が上昇することがあるので，併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること．<br>やむを得ず併用する場合には，本剤を減量することを考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること．<br>代謝酵素（CYP3A4等）の抑制又は競合により，本剤の代謝が阻害されると考えられる．<br>マクロライド系抗生物質<br>エリスロマイシン<br>クラリスロマイシン<br>テリスロマイシン等<br>カルシウム拮抗剤<br>ベラパミル<br>ニカルジピン<br>ジルチアゼム等<br>HIV プロテアーゼ阻害剤<br>ネルフィナビル<br>インジナビル<br>ホスアンプレナビル<br>リトナビル等<br>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある．<br>併用する場合には，本剤を減量することを考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること．<br>不活化ワクチン<br>不活化インフルエンザワクチン等<br>ワクチンの効果が得られないおそれがある．<br>免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある．<br>オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル<br>本剤のAUCが27倍，Cmaxが4.7倍に上昇したとの報告がある．やむを得ない場合を除き併用は避けること．やむを得ず併用する場合には，本剤を減量することを考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること．<br>リトナビルのCYP3A4阻害作用により，本剤の代謝が阻害される．<br>セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワー<br>本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので，本剤投与時はセイ<br>セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤 | 報告がある．<br>パクリタキセル／カルボプラチン<br>パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用により本剤のAUCが47%増加し，パクリタキセル及びその活性代謝物である6-OHパクリタキセルのAUCがそれぞれ29%及び50%増加したとの報告がある．<br>機序不明<br>カペシタビン<br>カペシタビン及びその活性代謝物であるフルオロウラシルのAUCがそれぞれ50%及び52%増加したとの報告がある．<br>機序不明<br>フラジオマイシン（経口剤：国内未発売）<br>フラジオマイシンとの併用により本剤のAUCが54%低下したとの報告がある．抗生物質との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある．<br>フラジオマイシンの腸内細菌叢への影響により，本剤の腸肝循環が抑制される． |

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アキシチニブ</th><th>エベロリムス</th><th>ソラフェニブトシル酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>
<table>
<tr><td>ト）含有食品</td><td>ヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること．</td><td>の代謝が促進されると考えられる．</td></tr>
<tr><td>グレープフルーツジュース</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので，本剤服用時は飲食を避けること．</td><td>グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる．</td></tr>
<tr><td>シクロスポリン</td><td>本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある．併用する場合には，本剤を減量することを考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること．</td><td>代謝酵素（CYP3A4等）の競合により，本剤の代謝が阻害されると考えられる．</td></tr>
<tr><td>ミダゾラム（経口剤：国内未販売）等</td><td>ミダゾラム（経口剤：国内未販売）との併用により，ミダゾラムのCmaxが25%，AUC が30%上昇したとの報告がある．</td><td>本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し，血中濃度を上昇させる可能性がある．</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>4．副作用<br>転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において，本剤が投与された356例（日本人25例を含む）中322例（90.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用は，下痢181例（50.8%），高血圧140例（39.3%），疲労124例（34.8%），悪心100例（28.1%），食欲減退99例（27.8%），発声障害98例（27.5%），手足症候群96例（27.0%），甲状腺機能低下症65例（18.3%），無力症60例（16.9%），嘔吐59例（16.6%），体重減少58例（16.3%），粘膜の炎症52例（14.6%），口内炎51例（14.3%），発疹45例（12.6%），便秘42例（11.8%），頭痛38例（10.7%），蛋白尿38例（10.7%），皮膚乾燥36例（10.1%），味覚異常36例（10.1%）等であった．（承認時までの調査の集計）<br>転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において，本剤が投与された日本人64例中63例（98.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副</td><td>4．副作用<br>転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において，本剤投与274例（日本人15例を含む）中，副作用は248例（90.5%）にみられた．主な副作用は，口内炎（口腔内潰瘍等を含む）120例（43.8%），発疹81例（29.6%），貧血77例（28.1%），疲労68例（24.8%），下痢65例（23.7%），無力症63例（23.0%），食欲減退57例（20.8%），高コレステロール血症54例（19.7%），悪心53例（19.3%），粘膜の炎症48例（17.5%），嘔吐48例（17.5%），末梢性浮腫46例（16.8%），高トリグリセリド血症44例（16.1%），咳嗽41例（15.0%），そう痒症39例（14.2%），感染症39例（14.2%），皮膚乾燥36例（13.1%），鼻出血34例（12.4%），呼吸困難28例（10.2%），味覚異常28例（10.2%）等であった．<br>（試験終了時の集計）<br><br>膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において，本剤投与204例（日本人23例を含む）中，</td><td>4．副作用<br>腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験，肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験，分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験並びに甲状腺未分化癌及び甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において，370例（日本人175例を含む）中359例（97.0%）に副作用が認められた．主な副作用の発現例数（発現率）は，手足症候群250例（67.6%），脱毛202例（54.6%），下痢190例（51.4%），発疹・皮膚落屑166例（44.9%），疼痛（口内疼痛，腹痛，骨痛，頭痛及びがん疼痛を含む）126例（34.1%），高血圧126例（34.1%），疲労116例（31.4%），体重減少95例（25.7%），リパーゼ上昇87例（23.5%），口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）85例（23.0%），食欲不振83例（22.4%），アミラーゼ上昇65例（17.6%），瘙痒63例（17.0%），悪心46例（12.4%），ALT（GPT）上昇39例（10.5%）等であった．（甲状腺癌効能追加承認時）<br>（1）重大な副作用</td></tr>
</table>

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 作用は，高血圧 54 例（84.4%），手足症候群 48 例（75.0%），下痢 41 例（64.1%），蛋白尿 37 例（57.8%），発声障害 34 例（53.1%），疲労 31 例（48.4%），甲状腺機能低下症 31 例（48.4%），食欲減退 23 例（35.9%），TSH 増加 20 例（31.3%），体重減少 19 例（29.7%），悪心 16 例（25.0%），AST（GOT）増加 15 例（23.4%），ALT（GPT）増加 15 例（23.4%），頭痛 15 例（23.4%），口内炎 15 例（23.4%），鼻出血 14 例（21.9%），発疹 13 例（20.3%），関節痛 12 例（18.8%），味覚異常 12 例（18.8%），ALP 増加 11 例（17.2%），嘔吐 10 例（15.6%），腹痛 8 例（12.5%），LDH 増加 8 例（12.5%），倦怠感 8 例（12.5%），咳嗽 8 例（12.5%），胸痛 7 例（10.9%），便秘 7 例（10.9%），血小板数減少 7 例（10.9%），浮腫 7 例（10.9%）等であった．（承認時までの調査の集計）<br>重大な副作用及びその他の副作用の頻度については，転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の集計に基づき記載した．なお，この臨床試験以外からの報告は頻度不明とした．<br>（1）重大な副作用<br>1）高血圧，高血圧クリーゼ：高血圧（39.3%）があらわれることがあるので，本剤の投与期間中は血圧を十分観察し，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと．なお，管理できない重症の高血圧が認められた場合は休薬すること．また，高血圧クリーゼ（0.6%）があらわれることがあるので，血圧の推移等に十分注意して投与すること．高血圧クリーゼがあらわれた場合は，投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>2）動脈血栓塞栓症：一過性脳虚血発作（0.8%），網膜動脈閉塞（0.3%），脳血管発作（頻度不明），心筋梗塞（頻度不明）等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある．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． | 副作用は 195 例（95.6%）にみられた．主な副作用は，口内炎（口腔内潰瘍等を含む）131 例（64.2%），発疹 99 例（48.5%），下痢 70 例（34.3%），疲労 66 例（32.4%），感染症 49 例（24.0%），末梢性浮腫 45 例（22.1%），悪心 41 例（20.1%），食欲減退 41 例（20.1%），頭痛 40 例（19.6%），鼻出血 36 例（17.6%），貧血 35 例（17.2%），味覚異常 35 例（17.2%），体重減少 34 例（16.7%），嘔吐 31 例（15.2%），そう痒症 30 例（14.7%），高血糖 28 例（13.7%），血小板減少症 27 例（13.2%），無力症 26 例（12.7%），爪の障害 26 例（12.7%），肺臓炎 25 例（12.3%），発熱 24 例（11.8%），咳嗽 23 例（11.3%），高コレステロール血症 21 例（10.3%），皮膚乾燥 21 例（10.3%）等であった．<br>（効能又は効果の一変承認時までの集計）<br><br>消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において，本剤投与 202 例（日本人 7 例を含む）中，副作用は 193 例（95.5%）にみられた．主な副作用は，口内炎（口腔内潰瘍等を含む）127 例（62.9%），下痢 63 例（31.2%），疲労 62 例（30.7%），感染症 59 例（29.2%），発疹 55 例（27.2%），末梢性浮腫 52 例（25.7%），悪心 35 例（17.3%），無力症 33 例（16.3%），貧血 33 例（16.3%），食欲減退 32 例（15.8%），味覚異常 30 例（14.9%），肺臓炎 27 例（13.4%），咳嗽 26 例（12.9%），そう痒症 26 例（12.9%），発熱 22 例（10.9%），高血糖 21 例（10.4%），呼吸困難 21 例（10.4%）等であった．<br>（効能又は効果の一変承認時までの集計）<br><br>エストロゲン受容体（estrogen receptor，ER）陽性かつ HER2 陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において，本剤投与 482 例（日本人 71 例を含む）中，副作用は 465 例（96.5%）にみられた．主な副作用は，口内炎（口腔内潰瘍等を含む）309 例 | 1）手足症候群（10%以上），剥脱性皮膚炎（1～10%未満）：手足症候群，剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので，皮膚症状があらわれた場合には対症療法，減量，休薬又は投与の中止を考慮すること．<br>2）中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明），多形紅斑（1～10%未満）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑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．<br>3）ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌（1～10%未満）：ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞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投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>4）出血（消化管出血，気道出血，脳出血，口腔内出血，鼻出血，爪床出血，血腫，腫瘍出血）（10%以上）：消化管出血，気道出血，脳出血，腫瘍出血等の重篤な出血があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されている．本剤投与中は観察を十分に行い，重篤な出血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．<br>5）劇症肝炎（頻度不明），肝機能障害・黄疸（1～10%未満），肝不全（頻度不明），肝性脳症（頻度不明）：劇症肝炎，AST（GOT），ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全，肝性脳症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を減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと．なお，肝性脳症は主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されているので，これらの患者に投与する際は，意識障害等の臨床症状を十分に観察すること．<br>6）急性肺障害，間質性肺炎（頻度不明）：急性肺障害，間質性肺炎があらわれることがあるので，呼吸困難，発熱，咳嗽等の臨床症状を十分に観察し，異 |

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 3）静脈血栓塞栓症：肺塞栓症（0.8%），深部静脈血栓症（0.3%），網膜静脈閉塞（0.3%），網膜静脈血栓症（0.3%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある．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．<br>4）出血：鼻出血（5.3%），血尿（1.4%），直腸出血（1.1%），喀血（0.6%），脳出血（0.3%），下部消化管出血（0.3%），胃出血（0.3%）等の出血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．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．<br>5）消化管穿孔，瘻孔形成：消化管穿孔（頻度不明），瘻孔（0.3%）があらわれることがあり，消化管穿孔により死亡に至った例も報告されている．観察を十分に行い，消化管穿孔が認められた場合は，投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>6）甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（18.3%），甲状腺機能亢進症（0.6%）があらわれることがあるので，十分な観察を行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと．<br>7）創傷治癒遅延：創傷治癒遅延（0.6%）があらわれることがある．創傷治癒遅延があらわれた場合には，創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること．<br>8）可逆性後白質脳症症候群：可逆性後白質脳症症候群（0.3%）があらわれることがある．可逆性後白質脳症症候群の症候又は症状（頭痛，痙攣発作，嗜眠，錯乱，盲目，視覚障害，神経障害）があらわれた場合は，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>9）肝機能障害：AST（GOT）（1.1%），ALT（GPT）（2.0%）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うなど，十分な観察を行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと． | （64.1%），発疹 163 例（33.8%），疲労 115 例（23.9%），食欲減退 96 例（19.9%），下痢 94 例（19.5%），味覚異常 92 例（19.1%），悪心 85 例（17.6%），感染症 77 例（16.0%），肺臓炎 72 例（14.9%），体重減少 66 例（13.7%），貧血 55 例（11.4%），鼻出血 54 例（11.2%），高血糖 51 例（10.6%），血小板減少症 50 例（10.4%），そう痒症 48 例（10.0%）等であった．<br>（効能又は効果の一変承認時までの集計）<br><br>進行性胃癌（未承認）患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験において，本剤投与 53 例中，副作用は 52 例（98.1%）にみられた．主な副作用は，口内炎 38 例（71.7%），食欲不振 25 例（47.2%），発疹 23 例（43.4%），疲労 22 例（41.5%），悪心 13 例（24.5%），そう痒症 10 例（18.9%），味覚異常 9 例（17.0%），血小板減少症 8 例（15.1%），下痢 8 例（15.1%），肺臓炎 8 例（15.1%），発熱 6 例（11.3%）等であった．<br>（試験終了時の集計）<br><br>結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において，本剤投与 79 例（日本人 7 例を含む）中，副作用は 76 例（96.2%）にみられた．主な副作用は，口内炎（口腔内潰瘍等を含む）59 例（74.7%），感染症 33 例（41.8%），高コレステロール血症 18 例（22.8%），ざ瘡 12 例（15.2%），疲労 10 例（12.7%），貧血 8 例（10.1%），LDH 増加 8 例（10.1%），白血球減少症 8 例（10.1%），悪心 8 例（10.1%）等であった．<br>（効能又は効果の一変承認時までの集計）<br><br>結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験において，本剤投与 78 例中，副作用は 67 例（85.9%）にみられた．主な副作用は，口内 | 常が認められた場合には速やかに胸部 X 線検査等を実施すること．急性肺障害，間質性肺炎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．<br>7）高血圧クリーゼ（0.1～1%未満）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，血圧の推移等に十分注意しながら投与すること．高血圧クリーゼがあらわれた場合は，投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>8）可逆性後白質脳症症候群（0.1～1%未満）：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は，本剤の投与を中止し，血圧のコントロール，抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと．<br>9）心筋虚血・心筋梗塞（1～10%未満）：心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり，死亡に至る例が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投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>10）うっ血性心不全（1～10%未満）：うっ血性心不全があらわれることがあり，死亡に至る例が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投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>11）消化管穿孔（0.1～1%未満），消化管潰瘍（頻度不明）：消化管穿孔，消化管潰瘍があらわれることがあり，消化管穿孔により死亡に至る例が報告されているので，消化管穿孔，消化管潰瘍が疑われた場合には，本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．<br>12）出血性腸炎，虚血性腸炎（頻度不明）：出血性腸炎，虚血性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>13）白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血（頻度不明）：白血球減少，好中球減少， |

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 10）心不全：心不全（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，投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br><br>（2）その他の副作用<br>次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，休薬，投与中止等の適切な処置を行うこと．<br><br>[表参照] | 炎（口腔内潰瘍等を含む）47 例（60.3%），感染症 23 例（29.5%）等であった．<br>（効能又は効果の一変承認時までの集計）<br><br>副作用の頻度については，承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した．また，これらの臨床試験であらわれていない副作用については頻度不明とした．<br>（1）重大な副作用<br>1）間質性肺疾患（15.1%）：間質性肺疾患（肺臓炎，間質性肺炎，肺浸潤，胞隔炎，肺胞出血，肺毒性等を含む）があらわれることがあり，未回復のまま死亡に至った例が報告されている．投与開始後は観察を十分に行い，異常が認められた場合には，症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと．（【警告】，＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，「1．慎重投与」，「2．重要な基本的注意」の項参照）<br>2）感染症（21.8%）：細菌，真菌，ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（ニューモシスチス肺炎を含む肺炎，アスペルギルス症，カンジダ症，敗血症等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり，死亡に至った症例が報告されている．また，B 型肝炎ウイルスの再活性化により，肝不全に至り，死亡した症例が報告されている．これらの感染症の診断がされた場合，直ちに本剤を休薬又は中止し，適切な処置を行うこと．侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合，直ちに本剤の投与を中止し，適切な抗真菌剤を投与すること．この場合は，本剤の投与は再開しないこと．（【警告】，「2．重要な基本的注意」の項参照）<br>3）腎不全（1.0%）：重篤な腎障害があらわれることがあり，腎不全が急速に悪化し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休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「2．重要な基本的注意」の項参照） | リンパ球減少，血小板減少，貧血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を減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと．<br>14）膵炎（0.1～1%未満）：膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には，本剤を休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと．<br>15）腎不全（頻度不明）：腎不全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．<br>16）ネフローゼ症候群，蛋白尿（頻度不明）：ネフローゼ症候群，蛋白尿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．<br>17）低ナトリウム血症（頻度不明）：意識障害，全身倦怠感，嘔吐等を伴う低ナトリウム血症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．<br>18）ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシー（呼吸困難，血管浮腫，発疹，血圧低下等）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，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>19）横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等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．また，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること．<br>20）低カルシウム血症（1～10%未満）：低カルシウム血症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，血清カルシウム濃度を確認し，カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与 |

| | 10%以上 | 1%以上<br>～10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 内分泌 | | TSH増加，T4増加 | T3減少，TSH減少，T3増加 | |
| 精神神経系 | 頭痛（10.7%），味覚異常（10.1%） | 浮動性めまい，不眠症，錯感覚，末梢性ニューロパチー，不安，振戦，知覚過敏，うつ病，記憶障害 | 失神，失語症，傾眠，味覚消失，失神寸前の状態，注意力障害，片頭痛，睡眠障害，落ち着きのなさ | |
| 眼 | | 霧視 | 流涙増加，羞明，眼瞼浮腫，視力低下 | |
| 耳 | | 耳鳴 | 回転性めまい，耳の障害，耳不快感，難聴 | |
| 循環器 | | 浮腫，低血圧，QT延長，動悸 | ほてり，頻脈，徐脈，潮紅，顔面浮腫 | |
| 呼吸器 | 発声障害（27.5%） | 呼吸困難，咳嗽，口腔咽頭痛，鼻炎，労作性呼吸困難，しゃっくり，上気道感染，鼻漏 | 肺炎，鼻閉，鼻部障害 | |
| 消化器 | 下痢（50.8%），悪心（28.1%），嘔吐（16.6%），口内炎（14.3%），便秘（11.8%） | 腹痛，消化不良，上腹部痛，鼓腸，口内乾燥，歯肉痛，舌痛，口腔内痛，痔核，嚥下障害，胃食道逆流性疾患，腹部不快感，腹部膨満，口腔内潰瘍形成，肛門周囲痛 | アフタ性口内炎，胃炎，舌炎，舌障害，裂肛，下腹部痛，嚥下痛，変色便，歯の障害，歯痛，歯肉炎 | |
| 膵臓 | | リパーゼ増加，アミラーゼ増加 | | |

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | | 4）高血糖（10.1%），糖尿病の発症又は増悪（2.7%）：高血糖の発現，糖尿病が発症又は増悪することがあるので，定期的に空腹時血糖値の測定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休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと．（「2．重要な基本的注意」の項参照）<br>5）貧血（16.8%），ヘモグロビン減少（2.3%），白血球減少（5.5%），リンパ球減少（4.6%），好中球減少（5.5%），血小板減少（10.6%）：貧血，ヘモグロビン減少，白血球減少，リンパ球減少，好中球減少，血小板減少があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定等）を実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと．なお，血小板減少が生じた結果，消化管出血等の出血に至った症例も報告されている．（「2．重要な基本的注意」の項参照）<br>6）口内炎（61.0%）：口内炎，口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍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休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと．<br>7）アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシー（呼吸困難，顔面紅潮，胸痛，血管浮腫等）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投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>8）急性呼吸窮迫症候群（0.2%）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，急速に進行する呼吸困難，低酸素症，両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等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．<br>9）肺塞栓症（0.6%），深部静脈血栓症（0.2%）：肺塞栓症，深部静脈血栓症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，休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと． | 等の適切な処置を行うこと．また必要に応じて，減量，休薬又は投与中止を考慮すること．<br>（2）その他の副作用<br>次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと． |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 腎臓 | 蛋白尿（10.7%） | クレアチニンクリアランス減少，尿酸増加，腎不全，頻尿 | 尿路感染，クレアチニン増加，尿意切迫，排尿困難 | |
| 血液 | | 貧血，血小板減少，白血球減少 | ヘモグロビン減少，リンパ球減少，好中球減少 | ヘモグロビン増加，赤血球増加 |
| 代謝 | 食欲減退（27.8%） | 脱水，カリウム減少，高血糖，カリウム増加，高脂血症 | カルシウム増加，カルシウム減少，高コレステロール血症，アルブミン減少 | |
| 皮膚 | 手足症候群（27.0%），発疹（12.6%），皮膚乾燥（10.1%） | そう痒症，脱毛症，皮膚障害，紅斑，過角化，皮膚剥脱，皮膚炎，擦過傷，水疱，爪の障害 | ざ瘡，多汗症，毛髪変色，湿疹，皮膚刺激，爪囲炎，爪破損，爪色素沈着 | |
| 筋骨格系 | | 四肢痛，関節痛，筋肉痛，背部痛，筋力低下，筋痙縮，筋骨格系胸痛 | 側腹部痛，筋骨格痛，関節炎，頚部痛，骨痛，筋固縮 | |
| その他 | 疲労（34.8%），無力症（16.9%），体重減少（16.3%），粘膜の炎症（14.6%） | 疼痛，発熱，悪寒，胸痛，全身健康状態低下，倦怠感，粘膜乾燥 | 乳頭痛，寝汗，インフルエンザ様疾患，体重増加，免疫応答低下，冷感，温度変化不耐症，転倒，敗血症 | |

| | 10%以上 | 1～10%未満 | 0.1～1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 過敏症 | | 過敏性反応（皮膚反応及び蕁麻疹を含む） | | |
| 血液 | | | プロトロンビン時間延長，INR上昇 | |
| 皮膚 | 脱毛，発疹・皮膚落屑，瘙痒，皮膚乾燥，紅斑 | 潮紅，痤瘡，過角化 | 湿疹 | 白血球破砕性血管炎 |
| 精神神経系 | | 末梢感覚神経障害，浮動性めまい，うつ，耳鳴 | | |
| 筋・骨格系 | 関節痛 | 筋痛，筋痙縮 | | |
| 呼吸器 | | 嗄声，鼻漏 | | |
| 循環器 | 高血圧 | | | QT延長 |
| 消化器 | 下痢，リパーゼ上昇，口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む），食欲不振，アミラーゼ上昇，悪心，便秘，嘔吐 | 消化不良，嚥下障害，胃食道逆流性疾患 | 胃炎 | |
| 肝臓 | ALT（GPT）上昇 | AST（GOT）上昇，Al-P上昇，ビリルビン上昇 | 胆嚢炎，胆管炎 | LDH上昇 |
| その他 | 疼痛（口内疼痛，腹痛，骨痛，頭痛及びがん疼痛を含む），疲労，体重減少，感染，発熱，低リン酸血症 | 浮腫，味覚異常，粘膜の炎症，低カリウム血症，インフルエンザ様症状，無力症，甲状腺機能低下，勃起不全，毛包炎 | 脱水，甲状腺機能亢進，高カリウム血症，女性化乳房 | 放射線照射リコール反応 |

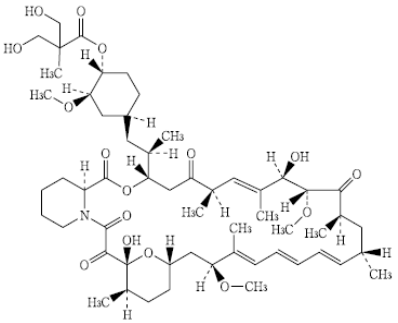
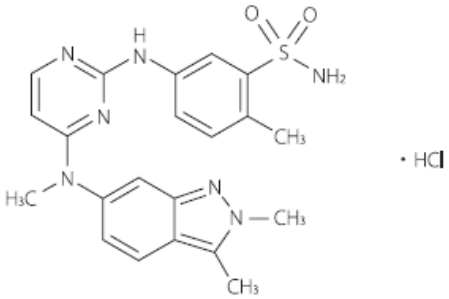
<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アキシチニブ</th><th>エベロリムス</th><th>ソラフェニブトシル酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>10）悪性腫瘍（二次発癌）（0.1%）：悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>11）進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので，本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し，意識障害，認知障害，麻痺症状（片麻痺，四肢麻痺），言語障害等の症状があらわれた場合は，MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに，投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>12）BK ウイルス腎症（頻度不明）：BK ウイルス腎症があらわれることがあるので，このような場合には減量又は投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>13）血栓性微小血管障害（頻度不明）：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少，溶血性貧血，腎不全を主徴とする），血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少，微小血管性溶血性貧血，腎機能障害，精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので，このような場合には減量又は投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>14）肺胞蛋白症（頻度不明）：肺胞蛋白症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．<br>15）心嚢液貯留（0.2%）：心嚢液貯留があらわれることがあるので，使用に際しては心電図，心エコー，胸部 X 線検査を行うなど，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．<br>（2）その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th><th>10%以上</th><th>1%～10%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>血液・リンパ</td><td>—</td><td>—</td><td>リンパ球減少症</td><td>—</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | | | | | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | | 代謝・栄養 | 血中カリウム増加 | 食欲減退，高コレステロール血症 | 低リン酸血症，脱水，低カリウム血症，高トリグリセリド血症，高脂血症 | 鉄欠乏，低血糖症，低比重リポ蛋白（LDL）増加 | |
| | | 精神・神経系 | — | 味覚異常，頭痛 | 不眠症 | 激越，味覚消失，攻撃性，痙攣 | |
| | | 眼 | — | — | — | 結膜炎 | |
| | | 心血管系 | — | — | 高血圧 | うっ血性心不全 | |
| | | 呼吸器 | — | 咳嗽，鼻出血 | 呼吸困難 | 喀血，咽頭の炎症 | |
| | | 消化器 | 胃腸潰瘍 | 下痢，悪心，嘔吐 | 口内乾燥，腹痛，消化不良，嚥下障害，鼓腸，便秘，歯肉炎 | 胃炎 | |
| | | 肝臓 | — | — | AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，ALPの増加 | 血中ビリルビン増加 | |
| | | 皮膚 | 白血球破砕性血管炎 | 発疹（紅斑，丘疹，斑状丘疹状皮疹，全身性皮疹，斑状皮疹），そう痒症 | 皮膚乾燥，手足症候群，ざ瘡，爪の障害，ざ瘡様皮膚炎 | 血管浮腫 | |
| | | 筋骨格系 | — | — | 関節痛 | — | |
| | | 腎臓・泌尿器 | — | — | 血中クレアチニン増加，蛋白尿 | 昼間頻尿 | |
| | | 生殖器 | 無精子症 | — | — | 不規則月経，無月経，膣出血，月経過多，月経遅延，男性性腺機能低下（テストステロン減少，黄体形成ホルモン増加，卵胞刺激ホルモン増加），卵巣嚢胞 | |
| | | 全身症状 | — | 疲労，無力症，浮腫，体重減少 | 発熱，粘膜の炎症 | 胸痛，創傷治癒不良，易刺激性，歩行障害 | |
| | | その他 | 血中フィブリノーゲン減少， | — | LDH 増加 | 出血（網膜出血，メレナ， | |

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| | | 血中IgG減少，高クレアチン血症 / 血尿等）注2），APTT 延長，血中アルブミン減少<br>注 2）出血の各事象の発現頻度は 1%未満であった． | |
| 使用上の注意 | 5．高齢者への投与<br>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，注意して投与すること． | 5．高齢者への投与<br>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． | 5．高齢者への投与<br>本剤の臨床試験成績から，高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない．しかし，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． |
| 使用上の注意 | 6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与<br>（1）妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと．また妊娠可能な女性に対しては，適切な避妊を行うよう指導すること．［妊婦における使用経験はない．動物実験（マウス 3mg/kg/日）において胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている．］<br>（2）授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を避けさせること．（授乳婦における使用経験はない．また，本剤の母乳中への移行は不明である．） | 6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与<br>（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．妊娠可能な婦人には，本剤投与期間中及び治療終了から最低 8 週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること．〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある．〕<br>（2）本剤投与中は授乳を避けさせること．〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている．〕 | 6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与<br>（1）妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと．また妊娠可能な女性に対しては，投与中及び投与中止後少なくとも 2 週間は有効な避妊を行うよう指導すること．［動物実験（ラット，ウサギ）でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている．］<br>（2）授乳中の女性への投与は避けること．やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること．［動物実験（ラット，経口）で乳汁中へ移行することが報告されている．］ |
| 使用上の注意 | 7．小児等への投与<br>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<br>腎細胞癌，神経内分泌腫瘍，乳癌，結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者において，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）．<br>結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者において，低出生体重児，新生児又は乳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<br>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．［小児等に対する使用経験がない．動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている．］ |
| 使用上の注意 | 8．過量投与<br>1 回 20mg 1 日 2 回投与を行った患者において，眩暈，高血圧，高血圧を伴う痙攣発作，死亡に至る喀血が認められた． | 8．過量投与<br>進行性固形癌患者に最大 70mg が単回投与されているが，過量によると考えられる症状は特に認められなかった．<br>過量投与が発生した場合は，一般的な処置と対症療法を行う． | 8．過量投与<br>国外臨床試験において投与された最高用量は，800mg 1 日 2 回である．この際に観察された副作用は主として下痢と皮膚障害であった．過量投与が疑われた場合には，投与を中止し，症状に応じ適切な処置を行うこと． |

| 一般的名称 | アキシチニブ | エベロリムス | ソラフェニブトシル酸塩 |
|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 9．適用上の注意<br>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，更には穿孔をお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．］ | 9．適用上の注意<br>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） | 9．適用上の注意<br>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．］ |
| 使用上の注意 | 10．その他の注意<br>（1）マウス及び成長板が閉鎖していないイヌを用いた反復投与毒性試験において，骨端軟骨の異形成が認められた．本所見の頻度及び程度は用量依存的であった．マウスでは歯科病変も認められた．<br>（2）反復投与毒性試験において，雄マウス及びイヌで精巣及び精巣上体の重量減少，萎縮又は変性，精子減少，異型精子等が，雌では性成熟遅延，黄体数の減少又は消失，子宮の重量減少及び萎縮等が認められた．これらの試験結果から生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆された．<br>（3）受胎能試験において，雌マウスで受胎率及び胚生存率の低下が認められており，本試験結果から妊孕性低下の可能性が示唆された． | 10．その他の注意<br>ラットを用いた雄性授胎能試験では，0.5mg/kg 以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか，5mg/kg 用量（治療量の範囲内）で精子運動能，精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し，これに伴って雄の授胎能が低下した．これらの所見は休薬による回復傾向がみられた． | 10．その他の注意<br>反復投与毒性試験の病理組織学的検査で，ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等，ラットにおいて黄体の中心壊死，卵胞の成熟抑制等が認められており，生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている． |
| 添付文書作成日 | 2013 年 10 月改訂（第 2 版） | 2018 年 2 月改訂（第 12 版） | 2016 年 2 月改訂（第 16 版） |
| 備考 | － | － | － |

| 一般的名称 | テムシロリムス | パゾパニブ塩酸塩 |
|---|---|---|
| 販売名 | トーリセル®点滴静注液 25mg | ヴォトリエント®錠 200mg |
| 会社名 | ファイザー株式会社 | ノバルティス ファーマ株式会社 |
| 承認年月日 | 2010 年 7 月 23 日 | 2012 年 9 月 28 日<br>2014 年 3 月 17 日（効能・効果の追加） |
| 再審査・再評価年月日 | 再審査年月日：<br>8 年：2010 年 7 月 23 日～2018 年 7 月 22 日 | 再審査年月日：<br>・悪性軟部腫瘍：<br>10 年：2012 年 9 月 28 日～2022 年 9 月 27 日（希少疾病用医薬品）<br>・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌：<br>5 年 10 ヵ月：2014 年 3 月 17 日～2020 年 1 月 16 日 |
| 規制区分 | 劇薬<br>処方箋医薬品 | 劇薬<br>処方箋医薬品 |

| 一般的名称 | テムシロリムス | パゾパニブ塩酸塩 |
|---|---|---|
| 化学構造式 |  |  |
| 剤型含量 | 1 バイアル（1.0mL）中にテムシロリムス 25mg を含有 | 1 錠中にパゾパニブ塩酸塩 216.7mg（パゾパニブとして 200mg）を含有 |
| 効能効果／用法用量 | 〈効能・効果〉<br>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br><br>〈用法・用量〉<br>通常，成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回，30～60 分間かけて点滴静脈内投与する．なお，患者の状態により適宜減量する． | 〈効能・効果〉<br>悪性軟部腫瘍<br>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br><br>〈用法・用量〉<br>通常，成人にはパゾパニブとして1日1回800mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に経口投与する．なお，患者の状態により適宜減量する． |
| 効能効果／用法用量 | 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉<br>1. 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない．<br>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踏まえた上で，適応患者の選択を行うこと．［「臨床成績」の項参照］<br><br>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉<br>1. サイトカイン製剤を含む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． | 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉<br>(1) 悪性軟部腫瘍<br>1) 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない．<br>2) 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について，【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理解した上で，適応患者の選択を行うこと．（【臨床成績】の項参照）<br>(2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性 |

| 一般的名称 | テムシロリムス | パゾパニブ塩酸塩 |
|---|---|---|
| 効能効果／用法用量 | ［「その他の注意」，「臨床成績」の項参照］<br>2. 間質性肺疾患が発現した場合は，症状，重症度に応じて，以下の目安を考慮して，休薬又は中止すること．<br><br>間質性肺疾患に対する休薬・中止の目安<br>症状 ／ 投与の可否等<br>無症候性で画像所見の異常のみ ／ 投与継続．<br>軽度の臨床症状[注)]を認める（日常生活に支障なし） ／ 症状が回復するまで休薬すること．<br>重度の臨床症状[注)]を認める（日常生活に支障があり，酸素療法を要する）<br>臨床症状に増悪傾向を認め，肺拡散能の低下を認める<br>肺の基礎疾患があり，臨床上又は画像所見上の変化を認める<br>／ 投与中止．<br>注： 呼吸困難，咳嗽等<br>3. 間質性肺疾患以外の重度（グレード 3 以上）の副作用が発現した場合は，回復まで本剤の投与を休止し，3 週間以内に回復が認められ，再投与を行う場合には，投与量を 1 レベル減量して投与すること（減量のレベル：開始用量 25mg→20mg→15mg→10mg）．<br>4. infusion reaction を予防するため，本剤の投与前に，抗ヒスタミン剤（d-クロルフェニラミンマレイン酸塩，ジフェンヒドラミン塩酸塩等）を投与すること．本剤投与中に infusion reaction が発現した場合には，投与を直ちに中止すること．［「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］<br>5. 本剤を投与する際には，可塑剤として DEHP〔di-（2-ethylhexyl）phthalate：フタル酸ジ-（2-エチルヘキシル）〕を含む輸液セット等を使用しないこと．［「適用上の注意」の項参照］<br>6. 本剤を投与する際には，孔径 5μm 以下のインラインフィルターを使用すること．<br>7. 重度の肝機能障害のある患者では，減量を考慮すること．［「薬物動態」の項参照］ | は確立していない．<br><br>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉<br>(1) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について，有効性及び安全性は確立していない．<br>(2) 食後に本剤を投与した場合，Cmax 及び AUC が上昇するとの報告がある．食事の影響を避けるため，用法・用量を遵守して服用すること．（【薬物動態】の項参照）<br>(3) 副作用の発現により用量を減量して投与を継続する場合は，症状，重症度等に応じて，200mg ずつ減量すること．また，本剤を減量後に増量する場合は，200mg ずつ増量すること．ただし，800mg を超えないこと．<br>(4) 臨床試験において，中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量は 200mg であることが確認されており，中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して本剤 200mg を超える用量の投与は，最大耐用量を超えるため推奨されない．中等度以上の肝機能障害を有する患者に対しては減量するとともに，患者の状態を慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること．（【警告】，「1．慎重投与」，【薬物動態】，【臨床成績】の項参照）<br>(5) 本剤を服用中に肝機能検査値異常が発現した場合は，以下の基準を考慮して，休薬，減量又は中止すること．<br><br>肝機能検査値異常に対する休薬，減量及び中止基準<br>肝機能検査値 ／ 処置<br>3.0×ULN≦ALT≦8.0×ULN ／ 投与継続（Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで 1 週間毎に肝機能検査を実施）<br>ALT＞8.0×ULN ／ Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで投与を中断し，投与を再開する場合は，400mg の投与とする．再開後，肝機能検査値異常（ALT＞3.0×ULN）が再発した場合は，投与を中止する．<br>ALT＞3.0×ULN, ／ 投与中止（Grade 1 以下あるいは投与前値に回 |

| 一般的名称 | テムシロリムス | パゾパニブ塩酸塩 |
|---|---|---|
| 効能効果／用法用量 | | かつ総ビリルビン＞2.0×ULN（直接ビリルビン＞35%） ／ 復するまで経過を観察）<br>Grade は NCI CTCAE による．<br>ULN：基準値上限 |
| 警告 | 1. 本剤の投与にあたっては，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること．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（特に，間質性肺疾患の初期症状，投与中の注意事項，死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し，同意を得てから投与すること．<br>2. 臨床試験において，本剤の投与により，間質性肺疾患が認められており，死亡に至った例が報告されている．投与に際しては咳嗽，呼吸困難，発熱等の臨床症状に注意するとともに，投与前及び投与中は定期的に胸部 CT 検査を実施すること．また，異常が認められた場合には，適切な処置を行うとともに，投与継続の可否について慎重に検討すること．［「用法・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］<br>3. 肝炎ウイルスキャリアの患者では，本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ，肝不全から死亡に至る可能性がある．本剤の投与期間中又は投与終了後は，定期的に肝機能検査を行うなど，肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること． | 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，本剤の投与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本剤の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．<br>2. 重篤な肝機能障害があらわれることがあり，肝不全により死亡に至った例も報告されているので，本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること．（「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用⑴重大な副作用」の項参照）<br>3. 中等度以上の肝機能障害を有する患者では，本剤の最大耐用量が低いことから，これらの患者への投与の可否を慎重に判断するとともに，本剤を投与する場合には減量すること．（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉，「1. 慎重投与」，【薬物動態】，【臨床成績】の項参照） |
| 禁忌 | 1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し重度の過敏症の既往歴のある患者<br>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］ | 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>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） |

| 一般的名称 | テムシロリムス | パゾパニブ塩酸塩 |
|---|---|---|
| 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）<br>（1）肺に間質性陰影を認める患者［間質性肺疾患が発症，重症化するおそれがある．］<br>（2）肝機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）］<br>（3）感染症を合併している患者［免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある．（「重要な基本的注意」の項参照）］<br>（4）肝炎ウイルス，結核等の感染又は既往を有する患者［再活性化するおそれがある．（「重要な基本的注意」の項参照）］ | 1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>（1）重度の腎機能障害患者〔使用経験がない．〕<br>（2）中等度以上の肝機能障害のある患者〔臨床試験において，中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量が 200mg であることが確認されている．〕（【警告】，〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉，【薬物動態】，【臨床成績】の項参照）<br>（3）高血圧の患者〔高血圧や心機能障害が悪化するおそれがある．〕（「2．重要な基本的注意」，「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）<br>（4）心機能障害のリスク因子を有する患者（特に，アントラサイクリン系薬剤等の心毒性を有する薬剤，及び放射線治療による治療歴のある患者）〔症状が悪化するおそれがある．〕（「2．重要な基本的注意」，「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）<br>（5）QT 間隔延長の既往のある患者，抗不整脈薬や他の QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤を投与中の患者〔QT 間隔延長や心室性不整脈をおこすおそれがある．〕（「2．重要な基本的注意」，「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）<br>（6）血栓塞栓症又はその既往歴のある患者〔本剤投与により血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある．〕（「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）<br>（7）脳転移を有する患者〔臨床試験において，転移部位からの出血が報告されている．〕（「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）<br>（8）肺転移を有する患者〔気胸が悪化又は発現するおそれがある．また，臨床試験において，転移部位からの出血が報告されている．〕（「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）<br>（9）外科的処置後，創傷が治癒していない患者〔創傷治癒遅延があらわれることがある．〕（「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照） |

| 一般的名称 | テムシロリムス | パゾパニブ塩酸塩 |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 2．重要な基本的注意<br>（1）間質性肺疾患（致命的な転帰をたどることがある）があらわれることがあるので，投与開始前及び投与開始後は以下の点を注意すること．［「重大な副作用」の項参照］<br>1）本剤投与前に，胸部 CT 検査を実施し，呼吸困難，咳嗽，発熱等の臨床症状の有無を確認した上で，投与開始の可否を慎重に判断すること．<br>2）本剤投与開始後は，定期的な胸部 CT 検査を実施し，肺の異常所見の有無を慎重に観察すること．呼吸困難，咳嗽，発熱等の臨床症状が認められた場合には，必要に応じて，肺機能検査（肺拡散能力［DLCO］，動脈血酸素飽和度測定等）を実施し，観察を十分に行うこと．<br>3）患者に対しては，呼吸困難，咳嗽，発熱等の臨床症状があらわれた場合には，直ちに連絡するよう指導すること．<br>（2）infusion reaction として，潮紅，胸痛，呼吸困難，低血圧，無呼吸，意識消失，アナフィラキシー等の症状があらわれることがあり，致命的な転帰をたどることがあるので，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．2 回目以降の本剤投与時に初めて重度の infusion reaction を発現することもあるので，本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること．本剤投与開始後はバイタルサインのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること．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に観察すること．また，重度な infusion reaction が認められた場合は，投与を中止し，適切な処置を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］<br>（3）高血糖があらわれることがあるため，投与開始前及び投与開始後は，定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］ | 2．重要な基本的注意<br>（1）AST，ALT 及びビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害が発現し，肝不全により死亡に至った例も報告されているので，本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を実施し，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．（【警告】，「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）<br>（2）高血圧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血圧測定を行い，必要に応じて降圧剤の投与を行うなど，適切な処置を行うこと．管理できない重症の高血圧が認められた場合は，休薬すること．（「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）<br>（3）心機能不全が発現することから，本剤の投与開始前及び投与中は定期的に心エコー等の心機能検査を実施し，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと．（「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）<br>（4）QT 間隔延長，心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）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中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行い，必要に応じて，電解質（カルシウム，マグネシウム，カリウム）を補正するとともに，QT 間隔延長等の不整脈が認められた場合には，適切な処置を行うこと．（「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）<br>（5）創傷治癒を遅らせる可能性があるので，外科的処置が予定されている場合には，外科的処置の前に本剤の投与を中断すること．外科的処置後の投与再開は，患者の状態に応じて判断すること．（「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）<br>（6）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の検査を実施すること．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．（「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照） |

| 一般的名称 | テムシロリムス | パゾパニブ塩酸塩 |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | (4) 脂質代謝異常があらわれることがあるため，本剤投与前及び投与中は，血清コレステロール，トリグリセリドの測定を行うこと．<br>(5) 本剤の免疫抑制作用により，細菌，真菌，ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があり，B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性の患者において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある．本剤投与により，肝炎ウイルス，結核等が再活性化する可能性があるので，本剤投与に先立って肝炎ウイルス，結核等の感染の有無を確認し，本剤投与前に適切な処置をしておくこと．本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること．［「重大な副作用」の項参照］<br>(6) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため，手術時は投与を中断することが望ましい．手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること．<br>(7) 腎不全があらわれ，致命的な転帰をたどることがあるため，本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン，血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］<br>(8) 本剤は無水エタノールを含有するため，前投薬で投与される抗ヒスタミン剤とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるので，本剤投与後の患者の経過を観察し，アルコール等の影響が疑われる場合には，自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること．<br>(9) 低カリウム血症，低リン酸血症があらわれることがあるため，定期的に血中電解質検査を行うこと． | (7) ネフローゼ症候群，蛋白尿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尿蛋白を観察し，異常が認められた場合は適切な処置を行うこと．（「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）<br>(8) 毛髪変色又は皮膚の色素脱失があらわれることがあるので，本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者に説明すること．また，剥脱性皮膚炎，手足症候群等の皮膚障害があらわれることがあるので，十分に観察を行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと．必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること． |

| 一般的名称 | テムシロリムス | パゾパニブ塩酸塩 |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 3．相互作用<br>（1）併用禁忌（併用しないこと）<br>（2）併用注意（併用に注意すること） | 3．相互作用<br>*In vitro*試験で，本剤の代謝には主にチトクロームP450（CYP）3A4が，一部CYP1A2及び2C8が関与することから，CYP3A4阻害剤及び誘導剤は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある．また，本剤はCYP（2B6，2C8，2E1及び3A4），UGT1A1及びOATP1B1を阻害し，P-糖蛋白質（Pgp）及びBCRPの基質であった．<br>併用注意（併用に注意すること） |

（1）併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン，乾燥弱毒生風しんワクチン，経口生ポリオワクチン，乾燥BCG等） | 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと． | 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し，病原性をあらわす可能性がある． |

（2）併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| CYP3A酵素誘導作用を有する薬剤<br>カルバマゼピン，フェニトイン，バルビツール酸系製剤，リファブチン，リファンピシン，セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 | テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が低下し，本剤の有効性が減弱する可能性がある． | これらの薬剤は，CYP3A4/5を誘導することにより，本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を低下させるおそれがある． |
| CYP3A酵素阻害作用を有する薬剤<br>プロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビル，リトナビル等），抗真菌剤（イトラコナゾール，ケトコナゾール，ボリコナゾール等），マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン，クラリスロマイシン等），グレープフルーツジュース，ベラパミル，アプレピタント　等 | テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が上昇する可能性があるので，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること． | これらの薬剤は，CYP3A4を阻害することにより，本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある． |
| 不活化ワクチン（不活化インフルエンザワクチン等） | ワクチンの効果が得られないおそれがある． | 免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある． |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| プロトンポンプ阻害剤<br>エソメプラゾール等 | エソメプラゾールとの併用により，本剤のAUC及びCmaxがそれぞれ約40%及び42%低下したとの報告があるので，プロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避けること． | プロトンポンプ阻害剤が胃内の酸分泌を抑制することで，本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある． |
| CYP3A4 阻害剤<br>ケトコナゾール等 | ケトコナゾールとの併用により，本剤のAUC及びCmaxは，それぞれ約66%及び45%増加した．<br>CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること．併用が避けられない場合には，副作用の発現・増強に注意し，減量等を考慮すること． | これらの薬剤がCYP3A4 活性を阻害することにより，本剤の代謝が阻害され，血中濃度が上昇する可能性がある． |
| グレープフルーツ（ジュース） | 本剤投与時はグレープフルーツ（ジュース）を摂取しないよう注意すること． | |
| CYP3A4誘導剤<br>カルバマゼピン<br>フェニトイン等 | カルバマゼピン，フェニトイン等との併用により，本剤のAUC及びCmaxは，それぞれ約54%及び35%低下した．<br>CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること．併用に際しては，本剤の有効性が減弱する可能 | これらの薬剤がCYP3A4活性を誘導することにより，本剤の代謝が誘導され，血中濃度が低下する可能性がある． |

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>テムシロリムス</th><th>パゾパニブ塩酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><td>ACE阻害剤<br>エナラプリル，リシノプリル，キナプリル　等</td><td>本剤とこの薬剤の併用により，血管神経性浮腫反応（投与開始2カ月後に発現した遅延性反応を含む）が報告されている．</td><td>機序不明</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>性があることを考慮すること．</td><td></td></tr>
<tr><td>パクリタキセル</td><td>本剤は血漿中パクリタキセルのAUC及びCmaxをそれぞれ約26%及び31%増加させた．</td><td>本剤がCYP3A4及びCYP2C8活性を阻害することにより，パクリタキセルの代謝が阻害され，血中濃度が上昇する可能性がある．</td></tr>
<tr><td>ラパチニブ</td><td>ラパチニブとの併用により本剤のAUC及びCmaxは，それぞれ約59%及び51%増加した．</td><td>ラパチニブはCYP3A4，Pgp及びBCRPの基質であり阻害作用を有することによる．</td></tr>
<tr><td>シンバスタチン</td><td>併用によりALT（GPT）が上昇するおそれがある．</td><td>機序は不明である．</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>4．副作用<br>国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験<br>国内を含む第Ⅱ相臨床試験において，本剤が投与された82例中81例（98.8%）に副作用が認められた．その主な副作用は，発疹48例（58.5%），口内炎47例（57.3%），高コレステロール血症35例（42.7%），高トリグリセリド血症32例（39.0%），食欲不振30例（36.6%），ALT（GPT）上昇27例（32.9%），高血糖26例（31.7%）であった．（承認時）<br><br>海外第Ⅲ相臨床試験<br>海外第Ⅲ相臨床試験において，安全性評価対象208例中，195例（93.8%）に副作用が認められた．その主な副作用は無力症83例（39.9%），発疹70例（33.7%），貧血68例（32.7%），悪心54例（26.0%），高脂血症51例（24.5%），食欲不振47例（22.6%），高コレステロール血症43例（20.7%），口内炎41例（19.7%），粘膜炎38例（18.3%）であった．（承認時）<br><br>特定使用成績調査<br>市販後の特定使用成績調査（全例）において，本剤が投与された1001例中778例（77.7%）に副作用が認められた．その主な副作用は，口内炎267例（26.7%），間質性</td><td>4．副作用<br>悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において，本剤を投与された240例中（日本人31例を含む）219例（91.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された．その主なものは，下痢130例（54.2%），疲労126例（52.5%），悪心116例（48.3%），高血圧94例（39.2%），毛髪変色93例（38.8%），食欲減退82例（34.2%），体重減少73例（30.4%），味覚異常65例（27.1%），嘔吐61例（25.4%）であった．（承認時）<br><br>腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験において，本剤を投与された844例中（日本人29例を含む）795例（94.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された．その主なものは，下痢451例（53.4%），高血圧361例（42.8%），疲労324例（38.4%），肝機能障害296例（35.1%），悪心286例（33.9%），毛髪変色278例（32.9%），食欲減退244例（28.9%），味覚異常184例（21.8%），嘔吐181例（21.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群175例（20.7%）であった．（承認時）<br><br>以下に示す副作用の頻度については，悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験並びに腎細胞癌患者を対象</td></tr>
</table>

| 一般的名称 | テムシロリムス | パゾパニブ塩酸塩 |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 肺疾患 173 例（17.3%），血小板数減少 111 例（11.1%），高血糖 98 例（9.8%），発疹 74 例（7.4%），貧血 63 例（6.3%），高脂血症 61 例（6.1%），高コレステロール血症 55 例（5.5%）等であった．（調査終了時）<br>（1）重大な副作用<br>1）間質性肺疾患（17.1%）：間質性肺疾患があらわれることがあり，致命的な転帰をたどることもある．投与開始後は観察を十分に行い，異常が認められた場合には，症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと．<br>2）重度の infusion reaction（頻度不明[注1)]）：infusion reaction があらわれることがあり，致命的な転帰をたどることもあるので，観察を十分に行うこと．重度の infusion reaction が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>3）静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症，肺塞栓症等），血栓性静脈炎（いずれも頻度不明[注1)]）：静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症，肺塞栓症等），血栓性静脈炎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，投与を中止する等の適切な処置を行うこと．<br>4）腎不全（頻度不明[注1)]）：腎不全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．<br>5）消化管穿孔（1～5%未満）：消化管穿孔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．<br>6）心嚢液貯留（頻度不明[注1)]）：心嚢液貯留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．<br>7）胸水（5%以上）：胸水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． | とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の結果をあわせて算出した．なお，これらの臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした．<br>（1）重大な副作用<br>1）肝不全（頻度不明），肝機能障害（28.4%）：肝不全，AST，ALT，ビリルビン及びγ-GTP 上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり，死亡に至る例が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減量又は休薬し，適切な処置を行うこと．<br>2）高血圧（42.0%），高血圧クリーゼ（0.6%）：高血圧があらわれることがあるので，本剤の投与期間中は血圧を十分観察し，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと．なお，管理できない重症の高血圧が認められた場合には休薬すること．また，高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，血圧の推移等に十分注意して投与すること．高血圧クリーゼがあらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>3）心機能障害（2.8%）：うっ血性心不全及び左室駆出率低下等の心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減量又は休薬等，適切な処置を行うこと．<br>4）QT 間隔延長（0.6%），心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）（0.1%）：QT 間隔延長，心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）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．<br>5）動脈血栓性事象（1.8%）：心筋梗塞，狭心症，虚血性脳卒中，一過性脳虚血発作，心筋虚血等の動脈血栓性事象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．<br>6）静脈血栓性事象（1.1%）：静脈血栓症及び肺塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い， |

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>テムシロリムス</th><th>パゾパニブ塩酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>8）痙攣（頻度不明[注1)]）：痙攣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．<br>9）脳出血（1～5%未満）：脳出血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．<br>10）高血糖（45.1%）：糖尿病，耐糖能障害等の高血糖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．<br>11）感染症（13.4%）：肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）等の重篤な感染症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等，適切な処置を行うこと．<br>12）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明[注1)]）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）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．<br>13）横紋筋融解症（頻度不明[注1)]）：横紋筋融解症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．<br>14）口内炎（67.1%）：口内炎，口腔内潰瘍形成，舌炎，口腔内痛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．<br>15）貧血（30.5%），血小板減少（31.7%），白血球減少（19.5%），好中球減少（11.0%），リンパ球減少（7.3%）：貧血，血小板減少，白血球減少，好中球減少，リンパ球減少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．<br>（2）その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>頻度不明[注1)]</th></tr>
<tr><td>皮膚[注2)]</td><td>発疹（そう痒性皮疹，斑状丘疹状皮疹，膿疱性皮疹，湿疹を含む）</td><td>皮膚乾燥</td><td>剥脱性皮膚炎</td></tr>
</table></td><td>異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと．<br>7）出血（13.2%）：腫瘍関連出血を含む，脳出血（0.5%），喀血（1.3%），消化管出血（4.1%），血尿（1.8%），肺出血（0.1%），鼻出血（4.9%）等の出血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．<br>8）消化管穿孔（頻度不明），消化管瘻（0.5%）：消化管穿孔，消化管瘻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．<br>9）甲状腺機能障害（12.6%）：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，適切な処置を行うこと．<br>10）ネフローゼ症候群（0.1%），蛋白尿（12.5%）：ネフローゼ症候群，蛋白尿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，投与を中止する等適切な処置を行うこと．<br>11）感染症（8.6%）：好中球減少の有無にかかわらず重篤な感染症があらわれることがあり，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．<br>12）創傷治癒遅延（0.4%）：創傷治癒遅延があらわれることがある．創傷治癒遅延があらわれた場合には，創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること．<br>13）間質性肺炎（0.1%）：間質性肺炎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．<br>14）血栓性微小血管症（0.1%）：血栓性血小板減少性紫斑病，溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，破砕赤血球を伴う貧血，血</td></tr>
</table>

| 一般的名称 | テムシロリムス | パゾパニブ塩酸塩 |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | | 小板減少，腎機能障害等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．<br>15）可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）：可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがあるので，RPLS に一致する徴候や症状〔高血圧（伴わない例もある），頭痛，覚醒低下，精神機能変化，及び皮質盲を含めた視力消失など〕が認められた場合は，本剤の投与を中止し，高血圧管理を含め，適切な処置を行うこと．<br>16）膵炎（3.8%）：膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，膵炎を示唆する症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．<br>17）網膜剥離（0.1%）：網膜剥離があらわれることがあるので，観察を十分に行い，飛蚊症，光視症，視野欠損，視力低下等が認められた場合には，眼科検査を実施し，投与を中止する等適切な処置を行うこと．<br>（2）その他の副作用 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | （50%以上），爪の障害，そう痒症，ざ瘡 | | |
| 循環器 | 高血圧 | | |
| 呼吸器 | 鼻出血，咳嗽，呼吸困難 | | |
| 消化器 | 食欲不振，下痢，悪心，嘔吐 | 腹部膨満，腹痛，歯肉炎，消化管出血 | |
| 肝臓 | ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，ALP 上昇，γ-GTP 上昇等の肝機能障害 | | |
| 代謝・内分泌 | 高コレステロール血症（40%以上），高トリグリセリド血症，低リン酸血症，低カリウム血症 | 高脂血症 | |
| 腎臓 | クレアチニン上昇 | | |
| 感染症 | 上気道感染 | 尿路感染（排尿困難，血尿，膀胱炎，頻尿を含む），細菌・ウイルス感染（蜂巣炎，帯状疱疹，単純ヘルペス，気管支炎，膿瘍を含む），毛包炎，咽頭炎 | 鼻炎 |
| 眼 | | 白内障 | 結膜炎（流涙障害を含む） |
| 精神神経系 | 味覚異常 | 不眠症 | 味覚消失，うつ病，不安 |
| 筋・骨格系 | 筋肉痛（下肢痙攣を含む），関節痛 | 背部痛 | |
| その他 | 疲労，発熱，浮腫，無力症，悪寒 | 粘膜炎，胸痛 | 疼痛，創傷治癒遅延，倦怠感 |

副作用の頻度は，国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験に基づく．
注1： 上記臨床試験で報告されていないため頻度不明
注2： 必要に応じて，皮膚科を受診するよう患者を指導すること．

| | 30%以上 | 5～30%未満 | 5%未満 |
|---|---|---|---|
| 代謝 | 食欲減退 | 体重減少 | 高カリウム血症，高血糖 |
| 神経系 | — | 味覚異常，頭痛 | 浮動性めまい，末梢性ニューロパチー，不眠症，傾眠 |
| 循環器 | — | — | 徐脈（無症候性） |
| 呼吸器 | — | 発声障害 | 呼吸困難，咳嗽，気胸 |
| 消化器 | 下痢，悪心 | 嘔吐，腹痛，消化不良，口内炎，便秘 | 口内乾燥，腹部膨満，口腔咽頭痛，胃炎，しゃっくり，痔核，嚥下障害，鼓腸 |
| 皮膚 | 毛髪変色 | 手掌・足底発赤知覚不全症候群，発疹，脱毛症，皮膚色素減少，皮膚乾燥 | 剥脱性発疹，そう痒症，皮膚障害，爪の障害，ざ瘡，皮膚潰瘍，毛髪成長異常 |
| 筋骨格 | — | 筋骨格痛 | 筋肉痛，関節痛，筋痙縮 |
| 血液 | — | 血小板減少症，好中球減少症，白血球減少症，貧血 | リンパ球減少症，赤血球増加症 |

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>テムシロリムス</th><th>パゾパニブ塩酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td><table>
<tr><td>臨床検査</td><td>—</td><td>—</td><td>血中クレアチニン増加，リパーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，LDH異常，血中ナトリウム減少，血中カルシウム減少，血中マグネシウム減少，血中尿素増加，血中リン減少，血中ブドウ糖減少，血中アルブミン減少</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>疲労</td><td>粘膜炎，無力症</td><td>末梢性浮腫，顔面浮腫，胸痛，霧視，ほてり，発熱，多汗症，脱水，腫瘍疼痛，浮腫，悪寒，挫傷，不規則月経</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>5．高齢者への投与<br>海外の臨床試験において，高齢者では浮腫，下痢，肺炎等の副作用[注)]を発現する可能性が高いと報告されている．<br>また，一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．<br>注：本剤 25mg 投与群で発現率 10%以上の有害事象のうち，65 歳以上の患者での発現率が 65 歳未満の患者の 2 倍以上かつインターフェロン-α投与群の 65 歳以上の患者での発現率が 65 歳未満の患者の 2 倍未満の副作用．</td><td>5．高齢者への投与<br>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注意して投与すること．</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与<br>（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）において，胚・胎児死亡率の増加，胎児発育遅延が報告されている．また，動物実験（ウサギ）において，催奇形性作用（臍ヘルニア）が報告されている．］<br>（2）授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず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．］</td><td>6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与<br>（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．また妊娠可能な女性に対しては，本剤投与中は避妊を行うよう指導すること．［動物実験では，ラットで母体毒性及び催奇形性（心血管奇形及び骨化遅延）（3mg/kg/日以上），胎児体重の低値及び胚致死作用（10mg/kg/日以上），雌受胎率の低値（300mg/kg/日），ウサギで母体毒性，流産（30mg/kg/日以上）及び胎児体重の低値（3mg/kg/日以上）が報告されている．］<br>（2）授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること．［ヒトで乳汁移行に関するデータはない．］</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>テムシロリムス</th><th>パゾパニブ塩酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>7．小児等への投与<br>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）．</td><td>7．小児等への投与<br>小児等に対する安全性は確立されていない．（本剤の作用機序より，出生後早期の発達において臓器の成長や成熟に重大な影響を与えるおそれがある．）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>8．過量投与<br>徴候・症状：1000mg/日及び 2000mg/日投与を行った患者において，疲労及び高血圧が観察された．<br>処置：本剤の腎排泄の寄与は小さく，血漿蛋白結合率が高いため，血液透析は有効な除去法ではないと考えられる．</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>8．適用上の注意<br>（1）調製時：本剤の調製は，過剰な室光及び日光を避けること．調製前に，不溶性異物と変色がないことを目視により確認すること．また，本剤を投与する際には，DEHP〔di-（2-ethylhexyl）phthalate：フタル酸ジ-（2-エチルヘキシル）〕を含まない輸液バック・ボトル，輸液セットを使用すること．<br>（2）本剤は調製時の損失を考慮に入れ，下表に示すように過量充填されているので，必ず下記（3）調製法に従い注射液の調製を行うこと．
<table>
<tr><th>バイアル</th><th>実充填量</th></tr>
<tr><td>トーリセル点滴静注液 25mg<br>（テムシロリムスとして）</td><td>1.2mL<br>（30mg）</td></tr>
<tr><td>添付希釈用液</td><td>2.2mL</td></tr>
</table>
（3）調製法：本剤の調製は，無菌的に，二段階の希釈調製を行う．<br>1）1 バイアルに添付希釈用液 1.8mL を加え，バイアルをよく振り混和する．気泡がおさまるまで待ち，微粒子がないことを目視により確認すること．20～25℃では，24 時間安定である．なお，本剤を直接，日局生理食塩液で希釈しないこと．<br>2）1）で希釈した液から 2.5mL を抜き取り，日局生理食塩液 250mL に速やかに混和する．本剤を混和する際は激しく振とうしないこと．調製後 6 時間以内に投与を終了すること．</td><td>9．適用上の注意<br>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．）</td></tr>
</table>

| 一般的名称 | テムシロリムス | パゾパニブ塩酸塩 |
|---|---|---|
| | （4）調製後の本剤は，配合変化のおそれがあるため，他の薬剤とは混合しないこと． | |
| 使用上の注意 | 9．その他の注意<br>本剤 15mg/週[注)] 静脈内投与にスニチニブ 25mg 経口投与（1 日～28 日）を併用した第 I 相臨床試験において，忍容性が認められなかった．<br>注： 本剤の承認用法・用量は，テムシロリムスとして 25mg 週 1 回投与である． | 10．その他の注意<br>（1）マウスを用いた反復投与毒性試験において，1000mg/kg/日の雌で増殖性変化（好酸性変異肝細胞巣及び肝細胞腺腫がそれぞれ 2 及び 1 例）が認められた．<br>（2）幼若ラットの生後 9～21 日まで投与した試験において，30mg/kg/日以上で体重増加抑制及び早期死亡が認められ，生後 21～62 日まで投与した試験においては，10mg/kg/日以上で大腿骨の短小が認められた（これらの用量はいずれも成熟ラットにおいて同様の影響がみられた用量よりも低用量）．<br>（3）本剤とペメトレキセド及びラパチニブを併用した固形癌患者を対象とした臨床試験において，毒性の増大，死亡率の増加が懸念されたため早期に中止されている． |
| 添付文書作成日 | 2017 年 5 月改訂（第 5 版） | 2017 年 5 月改訂（第 6 版） |
| 備考 | － | － |

# 1.8 添付文書（案）

**最新の添付文書を参照すること**

**ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社**

## 1.8 添付文書（案）

イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下，イピリムマブ）は国内では 2015 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認され，さらに 2018 年 5 月に根治切除不能な悪性黒色腫に対する，ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，ニボルマブ）とイピリムマブを併用投与する際の用法・用量が追加された．

本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，本申請）は，効能・効果及び用法・用量の追加を目的としており，添付文書（案）は既存の添付文書［2018 年 5 月改訂（第 6 版）］に本申請に関する内容を追加することにより作成した．

### 1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

#### 1.8.1.1 効能・効果（案）

根治切除不能な悪性黒色腫

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

＜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，化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては，他の治療の実施についても慎重に検討すること．

（2）根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，IMDC[注1)]リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること．

（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．

注1)：International Metastatic RCC Database Consortium

下線部：追加

#### 1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

**1） 効能・効果（案）の設定根拠**

ニボルマブとイピリムマブの併用投与の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（以下，RCC）に対する有効性は，根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象に全生存期間（以下，OS），無増悪生存期間（以下，PFS）及び奏効率（以下，ORR）を主要評価項目として，スニチニブに対する優越性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214，以下 16/214 試験）の結果に基づき評価した．

16/214 試験において，主解析対象集団である IMDC リスク分類の intermediate 及び poor リスクの被験者の OS（中央値）は，ニボルマブとイピリムマブの併用療法群（以下，

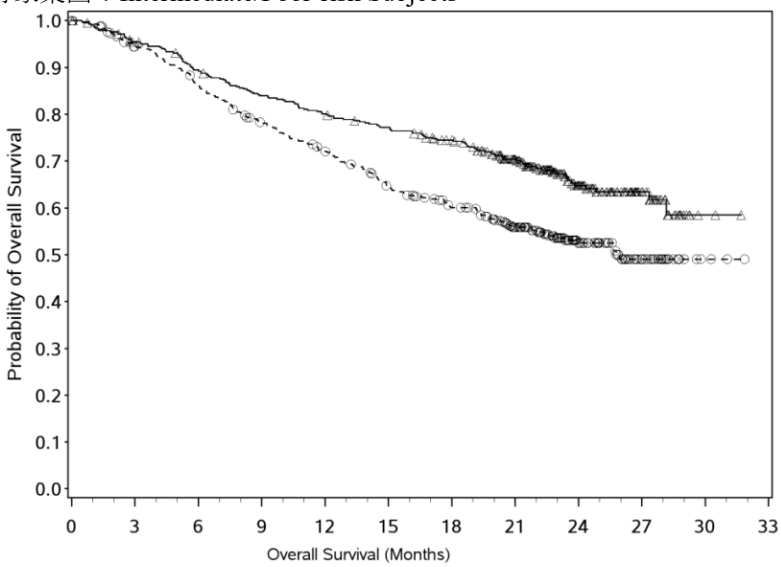
NIVO+IPI 併用群）（425 名）では未達［95%CI：28.16，－］及びスニチニブ群（422 名）では 25.95 カ月［95%CI：22.08，－］，NIVO+IPI 併用群のスニチニブ群に対する OS のハザード比は 0.63［99.8%CI：0.44，0.89］であり，NIVO+IPI 併用群の優越性が検証された（層別 log-rank 検定，p<0.0001）（図 1.8-1）．Intermediate 及び poor リスクの被験者の独立画像判定委員会（以下，IRRC）による PFS（中央値）は，NIVO+IPI 併用群では 11.56 カ月［95%CI：8.71，15.51］及びスニチニブ群では 8.38 カ月［95%CI：7.03，10.81］，NIVO+IPI 併用群のスニチニブ群に対する PFS のハザード比は 0.82［99.1%CI：0.64，1.05］であり，NIVO+IPI 併用群の優越性は検証されなかった（層別 log-rank 検定，p=0.0331）（図 1.8-2）．Intermediate 及び poor リスクの被験者の IRRC による ORR は，NIVO+IPI 併用群では 41.6%［95%CI：36.9，46.5］及びスニチニブ群では 26.5%［95%CI：22.4，31.0］であり，NIVO+IPI 併用群の 95%CI の下限はスニチニブ群の上限を上回っていた．層別因子で調整した ORR の群間差（NIVO+IPI 併用群－スニチニブ群）は 16.0%［95%CI：9.8，22.2］であった（DerSimonian and Laird 法，p＜0.0001）（表 1.8-1）．

なお，副次的な解析対象集団である全リスクの被験者の OS（中央値）は，NIVO+IPI 併用群（550 名）では未達［95%CI：－，－］及びスニチニブ群（546 名）では 32.92 カ月［95%CI：－，－］，NIVO+IPI 併用群のスニチニブ群に対する OS のハザード比は 0.68［99.8%CI：0.49，0.95］であり，NIVO+IPI 併用群の優越性が検証された（層別 log rank 検定，p＝0.0003）（図 1.8-3）．全リスクの被験者の IRRC による PFS（中央値）は，NIVO+IPI 併用群では 12.42 カ月［95%CI：9.89，16.53］及びスニチニブ群では 12.32 カ月［95%CI：9.79，15.24］，NIVO+IPI 併用群のスニチニブ群に対する PFS のハザード比は 0.98［99.1%CI：0.79，1.23］であった（図 1.8-4）．全リスクの被験者の IRRC による ORR は，NIVO+IPI 併用群では 38.7%［95%CI：34.6，42.9］及びスニチニブ群では 32.2%［95%CI：28.3，36.3］であり，層別因子で調整した ORR の群間差（NIVO＋IPI 併用群－スニチニブ群）は 7.2%［95%CI：1.8，12.7］であった（DerSimonian and Laird 法，p=0.0191）（表 1.8-2）．

一次治療で用いられている薬剤のうち，OS の有意な延長を示した薬剤は，poor リスクの患者を対象としてインターフェロン-α と比較したテムシロリムスのみであり[1)]，その他の一次治療で用いられる薬剤は，PFS を指標とした有効性は検証されているが，OS の延長効果は検証されていない．したがって，ニボルマブとイピリムマブの併用療法は，一次治療の標準治療として現在汎用されているスニチニブに対して OS の延長が検証された初めての治療法である．以上より，ニボルマブとイピリムマブの併用療法は根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対して高い有効性を有していると判断した．

**図 1.8-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（16/214 試験，intermediate/poor リスク集団）**

解析対象集団：Intermediate/Poor-risk Subjects



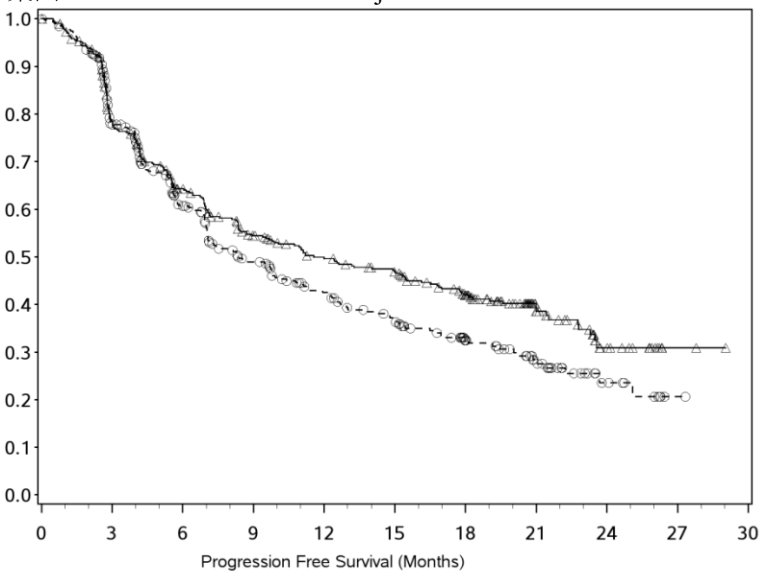

Number of Subjects at Risk

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nivolumab + Ipilimumab | 425 | 399 | 372 | 348 | 332 | 318 | 300 | 241 | 119 | 44 | 2 | 0 |
| Sunitinib | 422 | 387 | 352 | 315 | 288 | 253 | 225 | 179 | 89 | 34 | 3 | 0 |

Nivolumab + Ipilimumab (events: 140/425), median and 95% CI: N.A. (28.16, N.A.)
Sunitinib (events: 188/422), median and 95% CI: 25.95 (22.08, N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib) and 99.8% CI: 0.63 (0.44, 0.89); p-value: <0.0001

**図 1.8-2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（16/214 試験，intermediate/poor リスク集団）**

解析対象集団：Intermediate/Poor-risk Subjects




Number of Subjects at Risk

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nivolumab + Ipilimumab | 425 | 304 | 233 | 187 | 163 | 149 | 118 | 46 | 17 | 3 | 0 |
| Sunitinib | 422 | 282 | 191 | 139 | 107 | 86 | 57 | 33 | 11 | 1 | 0 |

Nivolumab + Ipilimumab (events: 228/425), median and 95% CI: 11.56 (8.71, 15.51)
Sunitinib (events: 228/422), median and 95% CI: 8.38 (7.03, 10.81)
Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib) and 99.1% CI: 0.82 (0.64, 1.05); p-value: 0.0331

**図 1.8-3　OS の Kaplan-Meier 曲線（16/214 試験，全リスク集団）**
解析対象集団：All Randomized Subjects

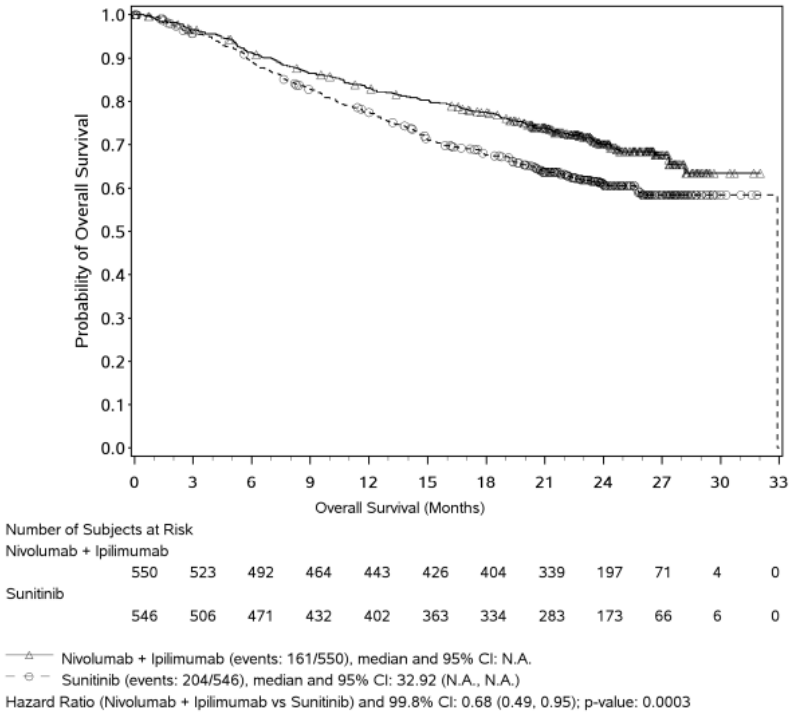



**図 1.8-4　PFS の Kaplan-Meier 曲線（16/214 試験，全リスク集団）**
解析対象集団：All Randomized Subjects

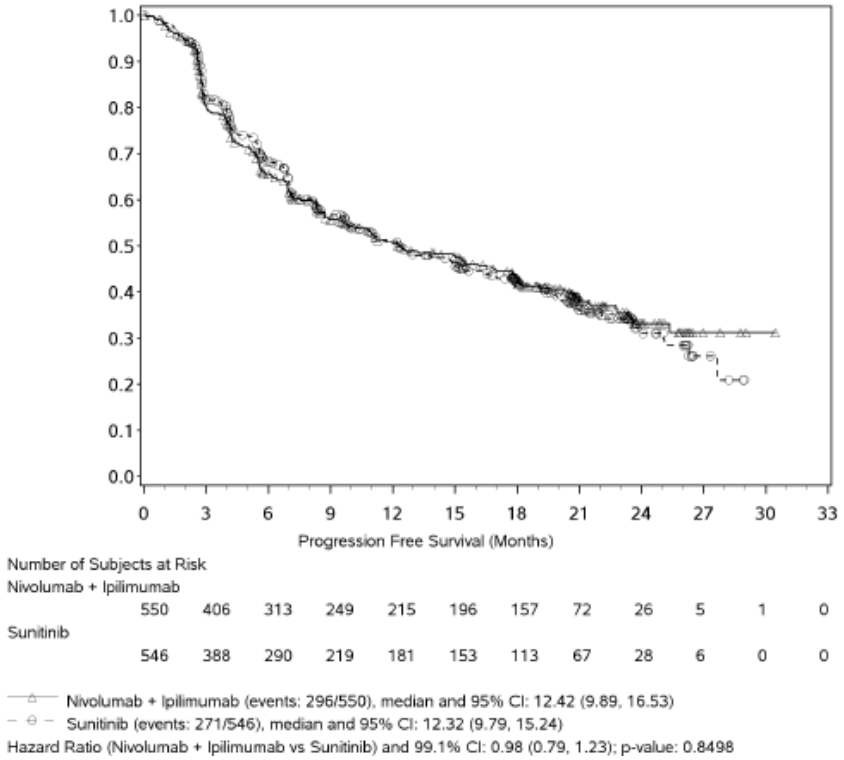


**表 1.8-1　ORR の結果（16/214 試験，intermediate/poor リスク集団）**

| | ONO-4538-16/CA209214 試験 | |
|---|---|---|
| | NIVO+IPI 併用群<br>N=425 | スニチニブ群<br>N=422 |
| ORR（%）<br>［95%CI］ | 41.6<br>［36.9，46.5］ | 26.5<br>［22.4，31.0］ |

**表 1.8-2　ORR の結果（16/214 試験，全リスク集団）**

| | ONO-4538-16/CA209214 試験 | |
|---|---|---|
| | NIVO+IPI 併用群<br>N=550 | スニチニブ群<br>N=546 |
| ORR（%）<br>［95%CI］ | 38.7<br>［34.6，42.9］ | 32.2<br>［28.3，36.3］ |

2）　効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

（1）化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫の場合の効能・効果に関連する使用上の注意に関して，その旨を追記した．

（2）16/214 試験における主解析対象集団は IMDC リスク分類における intermediate 及び poor リスクの被験者であることから，「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，IMDC[注1)]リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること．[注1)]：International Metastatic RCC Database Consortium」を設定した．

（3）について，上記（2）を追記したことにより記載順を変更し，併せて記載を整備した．

### 1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

#### 1.8.2.1 用法・用量（案）

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

~~化学療法未治療の場合：~~

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．なお，他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は，ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること．

~~化学療法既治療の場合：~~

~~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．~~

2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1 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＞

（1）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 |
|---|---|
| • Grade 2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）<br>• Grade 3の皮膚障害<br>• 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．<br>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．<br>上記基準まで回復しない場合は，投与を中止する． |
| • Grade 3以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）<br>• 局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害<br>• 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. 4.0 に準じる．

（2）根治切除不能な悪性黒色腫に対して，ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「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，併用の必要性について慎重に判断すること．また，本剤のニボルマブ（遺伝子組換え）への上乗せによる延命効果は，PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1 発現率）により異なる傾向が示唆されている．ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際して PD-L1 発現率の測定結果が得られ，PD-L1 発現率

が高いことが確認された患者においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）単独投与の実施についても十分検討した上で，慎重に判断すること．

（3）本剤は，根治切除不能な悪性黒色腫の場合は 90 分，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合は30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．

下線部：追加　　取消線部：削除

### 1.8.2.2　用法・用量（案）の設定根拠

#### 1）　用法・用量（案）の設定根拠

ニボルマブ単剤療法の化学療法未治療の RCC 患者に対する有効性及び安全性は海外第 I b 相試験（CA209009 試験）において予備的に検討しているが，10 mg/kg，3 週間間隔投与の用法・用量で ORR は 12.5％であった．また，イピリムマブ単剤療法の RCC 患者に対する有効性及び安全性を海外第Ⅱ相試験（MDX010-11 試験）で 2 種類の用法・用量（3 mg/kg で 1 回投与した 3 週間後に 1 mg/kg を 3 週間間隔で 3 回投与，又は 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与）で評価しているが，ORR はそれぞれ 5％及び 12.5％であり，3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与した被験者のうち化学療法未治療の被験者では 21.4％であった．

一方で，海外第 I 相試験（CA209016 試験）では，ニボルマブ 1 又は 3 mg/kg とイピリムマブ 1 又は 3 mg/kg の併用療法の RCC 患者に対する有効性を検討し，ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用群及びニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群において，両群ともに ORR は 40.4％であり，それぞれの単剤療法より有効性を改善することが示唆された．またニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用群の方が，ニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群と比較して，重篤な副作用，投与中止に至った有害事象及び副作用並びに Grade 3-4 の副作用の発現率が低く，安全性が優れていると判断した．

ニボルマブの日本人と非日本人の薬物動態は，国内及び海外の第 I 相試験の結果から，概ね同様であることが確認されている．また，イピリムマブについても，母集団薬物動態解析において日本人と非日本人との間の民族間差は薬物動態に有意な影響を及ぼさないことが明らかになっており，両剤とも日本人と非日本人の薬物動態に大きな違いは認められなかった．

以上の結果を踏まえ，ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法を国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）の用法・用量として選択した．

16/214 試験では未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とし，ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg を併用で 3 週間間隔で 4 回投与した後に，ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与した．16/214 試験の有効性の結果は 1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠に示したとおりであり，ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法

は主解析対象集団である IMDC リスク分類の intermediate 及び poor リスクの根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対して有効であることが示された．

ニボルマブとイピリムマブの併用療法の安全性について，16/214 試験における治験薬の毒性による死亡の発現率は NIVO+IPI 併用群で 1.3%（7/547 名）及びスニチニブ群で 0.7%（4/535 名）であった．また，治験薬最終投与後 30 日までに発現した重篤な副作用発現率は NIVO+IPI 併用群で 29.6%（162/547 名）及びスニチニブ群で 15.1%（81/535 名），治験薬最終投与後 30 日までに発現した投与中止に至った副作用発現率は NIVO+IPI 併用群で 21.6%（118/547 名）及びスニチニブ群で 11.8%（63/535 名）であり，いずれも NIVO+IPI 併用群で高かった．一方，治験薬最終投与後 30 日までに発現した Grade 3-4 の副作用発現率は，NIVO+IPI 併用群で 45.7%（250/547 名）及びスニチニブ群で 62.6%（335/535 名）であり，NIVO+IPI 併用群で低かった．NIVO+IPI 併用群で発現率が高かった（2%以上）Grade 3-4 の副作用として，リパーゼ増加 10.2%（56/547 名），アミラーゼ増加 5.7%（31/547 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4.9%（27/547 名），疲労 4.2%（23/547 名），下痢 3.8%（21/547 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.5%（19/547 名），低ナトリウム血症 2.9%（16/547 名），下垂体炎 2.7%（15/547 名），大腸炎 2.0%（11/547 名）及び副腎機能不全 2.0%（11/547 名）が認められたが，大部分の事象は治療，ニボルマブとイピリムマブの投与延期又は投与中止で回復又は軽快しており，管理可能であった．

16/214 試験における日本人集団での安全性プロファイルに関して，NIVO+IPI 併用群の治験薬の毒性による死亡（血球貪食症候群）は 2.6%（1/38 名），重篤な副作用発現率は 42.1%（16/38 名），投与中止に至った副作用発現率は 31.6%（12/38 名）及び Grade 3-4 の副作用発現率は 52.6%（20/38 名）であった．重篤な副作用及び投与中止に至った副作用について，NIVO+IPI 併用群の日本人集団の発現率は全体集団の発現率と比べて数値的に高かったものの，大部分の事象は治療，ニボルマブとイピリムマブの投与延期又は投与中止で回復又は軽快しており，管理可能であったことから，全体集団と比較して大きな差異はないと考えた．

16/214 試験で認められたニボルマブとイピリムマブの併用投与の安全性プロファイルは，イピリムマブ及びニボルマブの単剤投与，又はこれまでに報告されている両剤の併用療法で認められた安全性プロファイルと一貫していた．認められた事象は，臨床試験で用いた既存の有害事象の対処法アルゴリズムに従い，早期に診断及び適切な治療を行うことで管理可能であったことから，安全性は許容可能と考えた．

以上より，根治切除不能又は転移性の RCC に対するイピリムマブの用法・用量（案）は「ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．」と設定した．

なお，根治切除不能な悪性黒色腫の用法・用量について，記載整備を行った．

**2）　用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠**

（1）について，本申請による変更なし．

（2）について，根治切除不能な悪性黒色腫に対して，ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「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，併用の必要性について慎重に判断する必要があることから設定した．

（3）について，臨床試験における投与方法を参考に設定した．

### 1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

本案の作成にあたっては，平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」及び平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，CCDS（Company Core Data Sheet）も参考に非臨床試験並びに臨床試験成績に基づき設定した．

〔警告〕

1. 本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること．また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること．
2. 本剤投与により，重篤な下痢，大腸炎，消化管穿孔があらわれることがあり，本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し，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）

変更なし．

〔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

変更なし．

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．]

変更なし．

2．重要な基本的注意

(1) 本剤の T 細胞活性化作用により，過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある．観察を十分に行い，異常が認められた場合には，過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し，適切な鑑別診断を行うこと．過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には，副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること．（「重大な副作用」の項参照）

(2) 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）

(3) 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）

(4) 下垂体炎，下垂体機能低下症，甲状腺機能低下症，副腎機能不全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）

(5) 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）

変更なし．

| | |
|---|---|
| 3．副作用<br>副作用の概要<br><br><u>＜単独投与での成績＞</u> | 副作用の概要に，単独投与での成績として，根治切除不能な悪性黒色腫では国内第2相試 |

| | |
|---|---|
| 根治切除不能な悪性黒色腫<br><br>国内第2相試験（CA184396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．<br><br>海外第3相試験（MDX010-20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）<br><br>＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞<br><br>根治切除不能な悪性黒色腫<br><br>国内第2相試験（ONO-4538-17試験）において，本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された30例中30例（100%）に副作用が認められた．主な副作用は，発疹18例（60.0%），下痢16例（53.3%），発熱，高リパーゼ血症 各12例（40.0%），AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇 各11例（36.7%），そう痒症10例（33.3%），食欲減退8例（26.7%），甲状腺機能低下症，倦怠感，肝機能異常 各7例（23.3%），嘔吐6例（20.0%），低ナトリウム血症，高アミラーゼ血症，γ-GTP上昇，便秘，疲労，関節痛，頭痛 各5例（16.7%），ALP上昇，斑状丘疹状皮疹，悪心 各4例（13.3%），口内炎3例（10.0%）であった．<br><br>海外第3相試験（CA209067試験）において，本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された313例中300例（95.8%）に副作用が認められた．主な副作用は，下痢142例（45.4%），疲労118例（37.7%），そう痒症112例（35.8%），発疹91例（29.1%），悪心88例（28.1%），発熱，食欲減退 各60例（19.2%），ALT（GPT）上昇59例（18.8%），AST（GOT）上昇，甲状腺機能低下症 各51例（16.3%），嘔吐50例（16.0%），高リパーゼ血症45例（14.4%），関節痛42例（13.4%），大腸炎41例（13.1%），斑状丘疹状皮疹38例（12.1%），呼吸困難36例（11.5%），頭痛，甲状腺機能亢進症 各34例（10.9%）であった．（根治切除不能な悪性黒色腫用法追加時）<br><br>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br><br>国際共同第3相試験（CA209214試験）において，本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された547例（日本人38例を含む）中509例（93.1%）に副作用が認められた．主な副作用は，疲労202例（36.9%），そう痒症154例（28.2%），下痢145例（26.5%），発疹118例（21.6%），悪心109例（19.9%），リパーゼ増加90例（16.5%），甲状腺機能低下症85例（15.5%），発熱79例（14.4%），関節痛76例（13.9%），食欲減退75例（13.7%），無力症72例（13.2%），アミラーゼ増加71例（13.0%），ALT（GPT）増加60例（11.0%），嘔吐及び甲状腺機能亢進症59例（10.8%）及びAST（GOT）増加 | 験（CA184396試験）及び海外第3相試験（MDX010-20試験）を，ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与での成績として，根治切除不能な悪性黒色腫では国内第2相試験（ONO-4538-17試験）及び海外第3相試験（CA209067試験）を，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌では，国際共同第3相試験（CA209214試験）での副作用発現状況を示した．<br><br>副作用頻度の算出方法として，本剤単独投与は，根治切除不能な悪性黒色腫では国内第2相試験（CA184396試験）及び海外第3相試験（MDX010-20試験）の本剤群の結果を合わせて算出，ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与は，根治切除不能な悪性黒色腫では国内第2相試験（ONO-4538-17試験）及び海外第3相試験（CA209067試験）を，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌では，国際共同第3相試験（CA209214）の本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）併用群の結果を合わせて算出し，また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ことを示した．<br><br>(1) 重大な副作用においては， |

| | |
|---|---|
| 58例（10.6%）であった．（腎細胞癌効能効果追加時）<br><br>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度について，本剤単独投与は国内第2相試験（CA184396試験）及び海外第3相試験（MDX010-20試験）の本剤群の結果を合わせて算出，ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与は国内第2相試験（ONO-4538-17試験），~~及び~~海外第3相試験（CA209067試験）及び国際共同第3相試験（CA209214試験）の本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）併用群の結果を合わせて算出した．なお，「重大な副作用」の発現頻度は，本剤単独投与時，ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与時の順に記載した．（*：単独投与における海外第3相試験（MDX010-20試験）の本剤+gp100併用群での発現頻度）<br><br>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．<br><br>(1) 重大な副作用<br><br>1) 大腸炎，消化管穿孔：大腸炎（7%，7.1%），消化管穿孔（1%*，0.2%）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．<br><br>2) 重度の下痢：重度の下痢（4%，6.0%）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．<br><br>3) 肝不全，肝機能障害：肝不全（1%未満，頻度不明），ALT（GPT）上昇（3%，14.6%），AST（GOT）上昇（3%，13.5%）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．<br><br>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*，頻度不明），薬剤性過敏症症候群（いずれも頻度不明）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．<br><br>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%，5.5%），下垂体機能低下症（2%，0.8%），甲状腺機能低下症（1%，16.1%）及び副腎機能不全（1%，4.8%）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．<br><br>6) 末梢神経障害：ギラン・バレー症候群（1%未満*， | 発現頻度を本剤単独投与時，ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与時の順に記載した．また，(2) その他の副作用では，本剤単独投与時での副作用，ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与時の副作用の表をそれぞれ示した． |

0.1%）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%，1.8%）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*，頻度不明），肺臓炎（1%未満*，6.1%），間質性肺疾患（頻度不明，0.7%）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，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) 筋炎：筋炎（頻度不明，0.6%）があらわれることがあるので，筋力低下，筋肉痛，CK（CPK）上昇等の観察を十分に行い，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．

10) Infusion reaction：Infusion reaction（1%，2.6%）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，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

**単独投与**

| 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，血中アミラーゼ上昇 |
| 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，頚部痛 | 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，フォークト・小柳・原田症候群 |
| 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 |

**ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与**

| 種類/頻度 | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 皮膚 | そう痒症，発疹，斑状丘疹状皮疹，皮膚乾燥 | 脱毛症，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，湿疹，紅斑，毛髪変色，多汗症，寝汗，紅斑性皮疹，全身性皮疹，斑状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，皮膚色素減少，蕁麻疹，乾癬，尋常性白斑 | |
| 消化器 | 腹痛，便秘，下痢，口内乾燥，悪心，嘔吐 | 腹部不快感，~~上腹部痛，~~消化不良，胃食道逆流性疾患，口内炎，膵炎，胃炎，腹部膨満，嚥下障害 | 十二指腸炎 |
| 内分泌 | 甲状腺機能亢進症 | 甲状腺炎，血中甲状腺刺激ホルモン減少，血中甲状腺刺激ホルモン増加 | |
| 肝臓 | | ~~自己免疫性肝炎，~~肝炎，高ビリルビン血症，高トランスアミナーゼ血症，ALP 上昇，γ-GTP 上昇 | |
| 腎臓 | 血中クレアチニン上昇 | 尿細管間質性腎炎 | |
| 呼吸器 | 咳嗽，呼吸困難 | 口腔咽頭痛，胸水，発声障害 | |
| 筋骨格系 | 関節痛，筋肉痛 | 筋痙縮，筋力低下，四肢痛，筋骨格痛，脊椎関節障害，関節炎，背部痛，横紋筋融解症 | シェーグレン症候群，ミオパチー |
| 全身・投与部位 | 無力症，疲労，発熱 | インフルエンザ様疾患，倦怠感，粘膜の炎症，~~末梢性浮腫~~，疼痛，口渇，浮腫，胸痛，悪寒，体重減少 | |
| 代謝 | 食欲減退，高アミラー | 脱水，糖尿病，高血糖，低アルブミン血 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | ゼ血症，高リパーゼ血症， | 症，低カルシウム血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，高カリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，糖尿病性ケトアシドーシス | |
| 眼 | | 眼乾燥，ぶどう膜炎，霧視，視力障害 | |
| 神経系 | 頭痛，味覚異常 | 感覚鈍麻，嗜眠，末梢性ニューロパチー，錯感覚，~~末梢性感覚ニューロパチー，~~失神，多発ニューロパチー，神経炎，腓骨神経麻痺，脳炎，浮動性めまい，回転性めまい | 自己免疫性ニューロパチー |
| 精神 | | 不安，うつ病，不眠症，錯乱状態 | |
| 心・血管系 | | 頻脈，ほてり，高血圧，低血圧，不整脈，動悸，心筋炎 | 心房細動 |
| 血液 | 貧血 | 好酸球増加症，好中球減少症，血小板減少症，白血球減少症，リンパ球減少症 | |
| 感染症 | | 結膜炎，肺炎，~~上~~気道感染，気管支炎 | |
| その他 | | 過敏症，LDH 上昇，CRP 上昇，サルコイドーシス | |

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．

変更なし．

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．］

変更なし．

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．］

変更なし．

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．

変更なし．

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．

変更なし．

### 1.8.4 参考文献

1） Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 May31;356(22):2271-81.

### 1.8.5 添付文書（案）

次頁以降に，本剤の添付文書（案）を示した．

20○年○月改訂（第○版）
20○年○月改訂

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 874291 |

貯法: 遮光し、凍結を避け、2～8℃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 | 22700AMX00696000 |
|---|---|
| 薬価収載 | 2015年8月 |
| 販売開始 | 2015年8月 |
| 国際誕生 | 2011年3月 |
| 用法追加 | 2018年●月 |
| 効能追加 | 2018年●月 |

**【警告】**

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、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 |
| 添加物 | 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
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

**<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、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。
(2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、IMDC[注1)]リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
(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。

注1)：International Metastatic RCC Database Consortium

## 【用法及び用量】

1. **根治切除不能な悪性黒色腫**

~~化学療法未治療の場合：~~
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。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。
~~化学療法既治療の場合：~~
~~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。~~

2. **根治切除不能又は転移性の腎細胞癌**

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1 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>**

(1) 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 |
|---|---|
| • Grade 2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）<br>• Grade 3の皮膚障害 | Grade 1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分 |

| | |
|---|---|
| • 症候性の内分泌障害 | 泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。<br>上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。 |
| • Grade 3以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）<br>• 局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害<br>• 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.4.0 に準じる。

(2) 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、併用の必要性について慎重に判断すること。また、本剤のニボルマブ（遺伝子組換え）への上乗せによる延命効果は、PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1 発現率）により異なる傾向が示唆されている。ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際して PD-L1 発現率の測定結果が得られ、PD-L1 発現率が高いことが確認された患者においては、ニボルマブ（遺伝子組換え）単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

(3) 本剤は、根治切除不能な悪性黒色腫の場合は 90 分、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合は 30 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】**

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。]

2. **重要な基本的注意**

(1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。（「重大な副作用」の項参照）

(2) 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）

(3) 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）

(4) 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全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）

(5) 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**

**＜単独投与での成績＞**

**根治切除不能な悪性黒色腫**

国内第 2 相試験（CA184396 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。

海外第 3 相試験（MDX010-20 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）

**＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞**

**根治切除不能な悪性黒色腫**

国内第 2 相試験（ONO-4538-17 試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 30 例中 30 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 18 例（60.0%）、下痢 16 例（53.3%）、発熱、高リパーゼ血症 各 12 例（40.0%）、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇 各 11 例（36.7%）、そう痒症 10 例（33.3%）、食欲減退 8 例（26.7%）、甲状腺機能低下症、倦怠感、肝機能異常 各 7 例（23.3%）、嘔吐 6 例（20.0%）、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症、γ-GTP 上昇、便秘、疲労、関節痛、頭痛 各 5 例（16.7%）、ALP 上昇、斑状丘疹状皮疹、悪心 各 4 例（13.3%）、口内炎 3 例（10.0%）であった。

海外第 3 相試験（CA209067 試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 313 例中 300 例（95.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 142 例（45.4%）、疲労 118 例（37.7%）、そう痒症 112 例（35.8%）、発疹 91 例（29.1%）、悪心 88 例（28.1%）、発熱、食欲減退 各 60 例（19.2%）、ALT（GPT）上昇 59 例（18.8%）、AST（GOT）上昇、甲状腺機能低下症 各 51 例（16.3%）、嘔吐 50 例（16.0%）、高リパーゼ血症 45 例（14.4%）、関節痛 42 例（13.4%）、大腸炎 41 例（13.1%）、斑状丘疹状皮疹 38 例（12.1%）、呼吸困難 36 例（11.5%）、頭痛、甲状腺機能亢進症 各 34 例（10.9%）であった。（根治切除不能な悪性黒色腫用法追加時）

**根治切除不能又は転移性の腎細胞癌**

国際共同第 3 相試験（CA209214 試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 547 例（日本人 38 例を含む）中 509 例（93.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労 202 例（36.9%）、そう痒症 154 例（28.2%）、下痢 145 例（26.5%）、発疹 118 例（21.6%）、悪心 109 例（19.9%）、リパーゼ増加 90 例（16.5%）、甲状腺機能低下症 85 例（15.5%）、発熱 79 例（14.4%）、関節痛 76 例（13.9%）、食欲減退 75 例

（13.7%）、無力症 72 例（13.2%）、アミラーゼ増加 71 例（13.0%）、ALT（GPT）増加 60 例（11.0%）、嘔吐及び甲状腺機能亢進症 59 例（10.8%）及び AST（GOT）増加 58 例（10.6%）であった。（腎細胞癌効能効果追加時）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度については、本剤単独投与は国内第 2 相試験（CA184396 試験）及び海外第 3 相試験（MDX010-20 試験）の本剤群の結果を合わせて算出、ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与は国内第 2 相試験（ONO-4538-17 試験）、及び海外第 3 相試験（CA209067 試験）及び国際共同第 3 相試験（CA209214 試験）の本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）併用群の結果を合わせて算出した。なお、「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与時の順に記載した。（*：単独投与における海外第 3 相試験（MDX010-20 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%、7.1%）、消化管穿孔（1%*、0.2%）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%、6.0%）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、頻度不明）、ALT（GPT）上昇（3%、14.6%）、AST（GOT）上昇（3%、13.5%）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*、頻度不明）、薬剤性過敏症症候群（いずれも頻度不明）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%、5.5%）、下垂体機能低下症（2%、0.8%）、甲状腺機能低下症（1%、16.1%）及び副腎機能不全（1%、4.8%）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*、0.1%）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%、1.8%）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*、頻度不明）、肺臓炎（1%未満*、6.1%）、間質性肺疾患（頻度不明、0.7%）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、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) **筋炎**：筋炎（頻度不明、0.6%）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇等の観察を十分に行い、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。
10) **Infusion reaction**：Infusion reaction（1%、2.6%）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、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**

**単独投与**

| 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、血中アミラーゼ上昇 |
| 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、頚部痛 | 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、フォークト・小柳・原田症候群 |
| 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 |

**ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与**

| 種類\頻度 | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 皮膚 | そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥 | 脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、尋常性白斑 | |
| 消化器 | 腹痛、便秘、下痢、口内乾燥、悪心、嘔吐 | 腹部不快感、~~上腹部痛、~~消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、膵炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害 | 十二指腸炎 |
| 内分泌 | 甲状腺機能亢進症 | 甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加 | |
| 肝臓 | | ~~自己免疫性肝炎、~~肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP上昇、γ-GTP上昇 | |
| 腎臓 | 血中クレアチニン上昇 | 尿細管間質性腎炎 | |
| 呼吸器 | 咳嗽、呼吸困難 | 口腔咽頭痛、胸水、発声障害 | |
| 筋骨格系 | 関節痛、筋肉痛 | 筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎、背部痛、横紋筋融解症 | シェーグレン症候群、ミオパチー |
| 全身・投与部位 | 無力症、疲労、発熱 | インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症~~、末梢性浮腫~~、疼痛、口渇、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少 | |
| 代謝 | 食欲減退、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症 | 脱水、糖尿病、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、糖尿病性ケトアシドーシス | |
| 眼 | | 眼乾燥、ぶどう膜炎、霧視、視力障害 | |
| 神経系 | 頭痛、味覚異常 | 感覚鈍麻、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、~~末梢性感覚ニューロパチー、~~失神、多発ニューロパチー、神経炎、腓骨神経麻痺、脳炎、浮動性めまい、回転性めまい | 自己免疫性ニューロパチー |
| 精神 | | 不安、うつ病、不眠症、錯乱状態 | |
| 心・血管系 | | 頻脈、ほてり、高血圧、低血圧、不整脈、動悸、心筋炎 | 心房細動 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 血液 | 貧血 | 好酸球増加症、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症 | |
| 感染症 | | 結膜炎、肺炎、上気道感染、気管支炎 | |
| その他 | | 過敏症、LDH 上昇、CRP 上昇、サルコイドーシス | |

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。[1)]］

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。

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＜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)

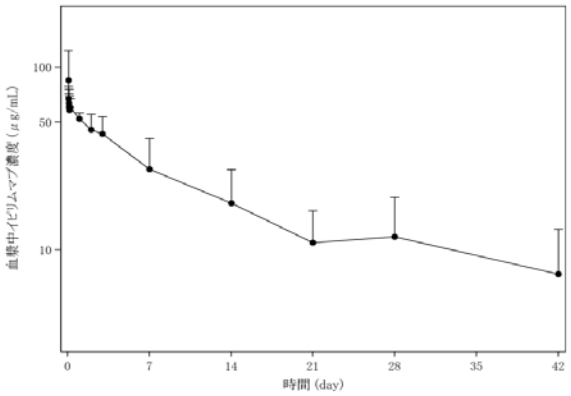



図 1：単回投与時の血漿中イピリムマブ濃度推移（平均値＋標準偏差）

(2) **反復投与＜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】

＜根治切除不能な悪性黒色腫＞

1. **国内第 2 相試験（CA184396 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）（MDX010-20 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 gp100[*2]、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

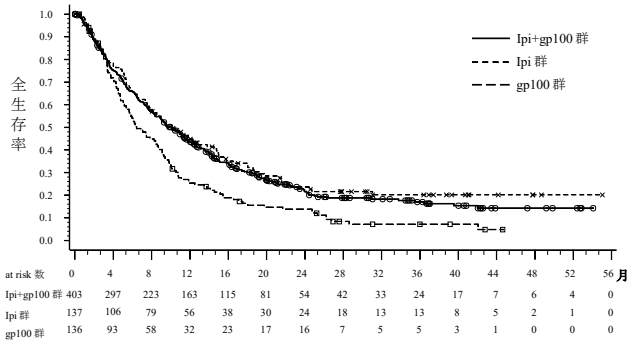



図 2：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（MDX010-20 試験）

表3：既治療患者に対する効果（MDX010-20試験）

| | 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 | - | - |

3. **国内第 2 相試験（ONO-4538-17 試験）**[5)]

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 30 例を対象として、本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）を併用投与した[*3]。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 33.3%（95%信頼区間：17.3, 52.8%）であった。なお、事前に設定した閾値は 23.8%であった。

表 4：有効性成績（ONO-4538-17 試験）

| | 例数 (%) |
|---|---|
| 完全奏効（CR） | 1 (3.3) |
| 部分奏効（PR） | 9 (30.0) |
| 安　　定（SD） | 12 (40.0) |
| 進　　行（PD） | 7 (23.3) |
| 評価不能 | 1 (3.3) |

4. **海外第 3 相試験（CA209067 試験）**[6)]

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例（本剤及びニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）[*3]群314例、ニボルマブ（遺伝子組換え）単独（N単独）群316例、本剤単独群315例）を対象に、本剤単独群を対照としてN+I併用群とN単独群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N+I併用群でNE[*4]［NE, NE］ヵ月、本剤単独群で19.98［17.08, 24.61］ヵ月であり、N+I併用群は本剤単独群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.55［98%信頼区間：0.42, 0.72］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2016年8月1日データカットオフ）。

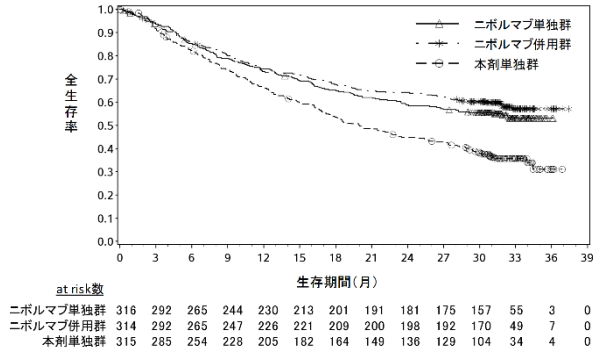



図3：全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209067試験）

また、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1発現率別（1%未満及び1%以上）の全生存期間の結果を以下に示す。

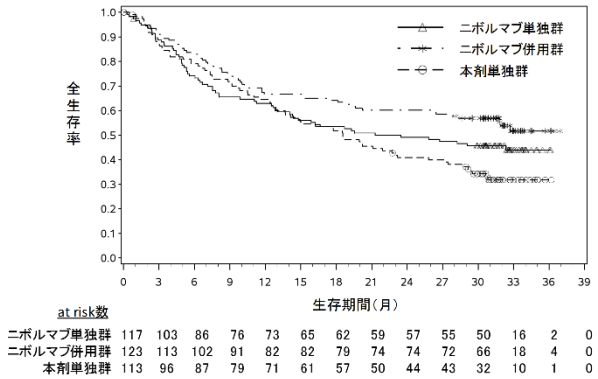



図4：PD-L1発現率1%未満の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209067試験）

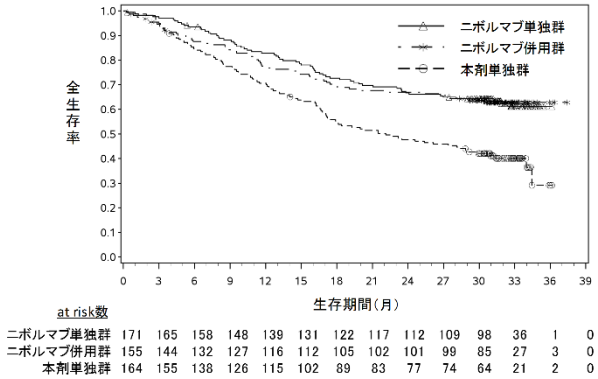



図5：PD-L1発現率1%以上の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209067試験）

表5：PD-L1発現率別の全生存期間（CA209067試験）

| PD-L1発現率 | 投与群 | 例数 | 中央値 [95%信頼区間]（ヵ月）[*6] | ハザード比 [95%信頼区間] |
|---|---|---|---|---|
| ＜1% | N+I併用群 | 123 | NE [26.45, NE] | 0.59 |
| | 本剤単独群 | 113 | 18.56 [13.67, 23.20] | [0.42, 0.83] |
| ≧1% | N+I併用群 | 155 | NE [NE, NE] | 0.54 |
| | 本剤単独群 | 164 | 22.11 [17.08, 29.67] | [0.39, 0.74] |
| ＜1% | N+I併用群 | 123 | NE [26.45, NE] | 0.74 |
| | N単独群 | 117 | 23.46 [13.01, NE] | [0.52, 1.06] |
| ≧1% | N+I併用群 | 155 | NE [NE, NE] | 1.03 |
| | N単独群 | 171 | NE [NE, NE] | [0.72, 1.48] |

[*3]：本剤1回3 mg/kg及びニボルマブ（遺伝子組換え）1回1 mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し、本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

**＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞**

**国際共同第3相試験（CA209214試験）[7)]**

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者1096例（日本人患者72例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）[*4]群550例、スニチニブ群546例）を対象に、スニチニブを対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるIMDC[*5]リスク分類Intermediate及びPoorリスク患者（N+I併用群425例、スニチニブ群422例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群でNE[*6] [28.16, NE]ヵ月、スニチニブ群で25.95 [22.08, NE[*6]]ヵ月であり、N+I併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.63 [99.8%信頼区間：0.44, 0.89]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2017年8月7日データカットオフ）

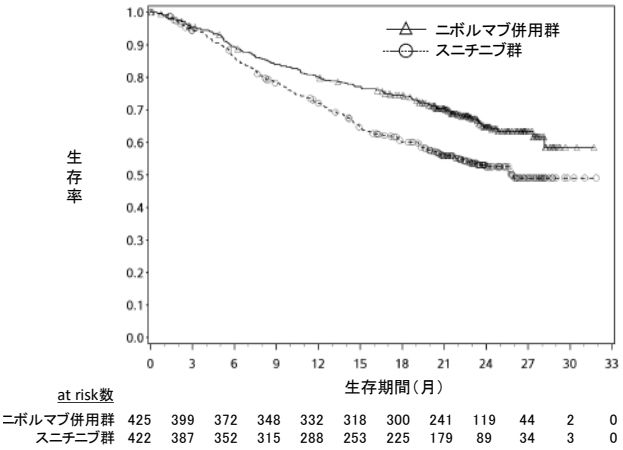



図6：IntermediateおよびPoorリスク患者の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209214試験）

[*4]：本剤1回1mg/kgとニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し、本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

[*5]：International Metastatic RCC Database Consortium

[*6]：NEは推定不能

## 【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**：10 mL 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) Hodi, F. S., et al.：N. Engl. J. Med. 363（8）：711（2010）
5) 社内資料：国内第2相臨床試験（ONO-4538-17）
6) 社内資料：海外第3相臨床試験（CA209067）
7) Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med.，378：1277，2018（CA209214）

**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 スクイブ株式会社 メディカル情報部
（住所）東京都新宿区西新宿6-5-1
（TEL）0120-080-340（オプジーボ／ヤーボイ専用ダイヤル）

®：登録商標

製造販売元
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社東京都新宿区西新宿6-5-1

プロモーション提携
小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号

# 1.9 一般的名称に係る文書

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 JAN

平成 26 年 9 月 17 日付薬食審査発 0917 第 2 号により以下のとおり通知されている.

日本名：イピリムマブ（遺伝子組換え）

英　名：Ipilimumab (Genetical Recombination)

### 1.9.2 INN

WHO Drug Information に Recommended International Nonproprietary Name (r-INN)として，以下のように掲載されている.

r-INN：ipilimumab

（r-INN: List 56, WHO Drug Information Vol.20, No.3, 2006）

### 1.9.3 構造式等

#### （1） 化学構造式

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 ASVVCLLNNF 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
       CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
       TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
       YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
       TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD
       SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

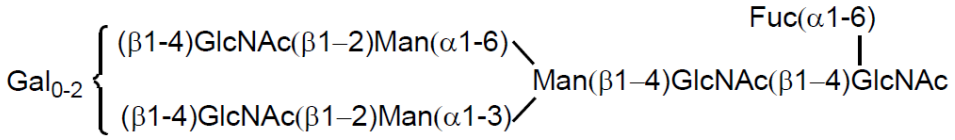
H 鎖 N298：糖鎖結合

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

主な糖鎖の推定構造：

N298




#### （2） 化学名（本質）

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（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．

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 (γ1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

**（3）　分子式［分子量］**

$C_{6472}H_{9972}N_{1732}O_{2004}S_{40}$［145,389.43］（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2200}H_{3391}N_{587}O_{669}S_{15}$［49,247.97］

L 鎖 $C_{1036}H_{1599}N_{279}O_{333}S_{5}$［23,450.78］

# 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 スクイブ株式会社

## 1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

<table>
<tr><td>化学名・<br>別名</td><td colspan="5">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．</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="5">アミノ酸配列及びジスルフィド結合　：図 1 参照<br>糖鎖構造 ：図 2 参照</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="5">根治切除不能な悪性黒色腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="5">化学療法未治療の場合：<br>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．なお，他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は，ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること．<br>化学療法既治療の場合：<br>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．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の<br>指定</td><td colspan="5">原体：劇薬<br>製剤：生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び<br>有効成分・<br>分量</td><td colspan="5">ヤーボイ点滴静注液 50 mg<br>有効成分：イピリムマブ（遺伝子組換え），含有量：50.0 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="5">毒性</td><td colspan="5">単回投与毒性 [a]<br><table><tr><td>概略の致死量 (mg/kg)</td><td>静脈内</td></tr><tr><td>サル　♂♀</td><td>＞30 mg/kg</td></tr></table>反復投与毒性</td></tr>
<tr><td>動物<br>種</td><td>投与期間，<br>投与経路</td><td>投与量<br>(mg/kg/day)</td><td>無毒性量<br>(mg/kg/day)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>2 週間<br>（q3d × 3），<br>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<br>（qw × 4），<br>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<br>（79 日間）<br>（qw × 10），<br>静脈内</td><td>0.1, 1, 10</td><td>10</td><td>なし</td></tr>
</table>

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 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 |
| | [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．<br>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 | ＜単独投与での成績＞<br>国内第 2 相試験（CA184396 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．<br>海外第 3 相試験（MDX010-20 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．<br>＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞<br>国内第 2 相試験（ONO-4538-17 試験）において，本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 30 例中 30 例（100%）に副作用が認められた．主な副作用は，発疹 18 例（60.0%），下痢 16 例（53.3%），発熱，高リパーゼ血症 各 12 例（40.0%），AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇 各 11 例（36.7%），そう痒症 10 例（33.3%），食欲減退 8 例（26.7%），甲状腺機能低下症，倦怠感，肝機能異常 各 7 例（23.3%），嘔吐 6 例（20.0%），低ナトリウム血症，高アミラーゼ血症，γ-GTP 上昇，便秘，疲労，関節痛，頭痛 各 5 例（16.7%），ALP 上昇，斑状丘疹状皮疹，悪心 各 4 例（13.3%），口内炎 3 例（10.0%）であった．<br>海外第 3 相試験（CA209067 試験）において，本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 313 例中 300 例（95.8%）に副作用が認められた．主な副作用は，下痢 142 例（45.4%），疲労 118 例（37.7%），そう痒症 112 例（35.8%），発疹 91 例（29.1%），悪心 88 例（28.1%），発熱，食欲減退 各 60 例（19.2%），ALT（GPT）上昇 59 例（18.8%），AST（GOT）上昇，甲状腺機能低下症 各 51 例（16.3%），嘔吐 50 例（16.0%），高リパーゼ血症 45 例（14.4%），関節痛 42 例（13.4%），大腸炎 41 例（13.1%），斑状丘疹状皮疹 38 例（12.1%），呼吸困難 36 例（11.5%），頭痛，甲状腺機能亢進症 各 34 例（10.9%）であった． | | | | |
| 会社 | ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　　製剤：輸入 | | | | |

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

（今回追加：下線）

| | |
|---|---|
| 化学名・別名 | |
| 構造式 | |
| 効能・効果 | 根治切除不能な悪性黒色腫<br>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 |
| 用法・用量 | 1. 根治切除不能な悪性黒色腫<br>~~化学療法未治療の場合：~~<br>通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として ~~1 日~~1 回 3mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．なお，他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は，ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること．<br>~~化学療法既治療の場合：~~<br>~~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．~~<br>2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する． |
| 劇薬等の指定 | |
| 市販名及び有効性成分・分量 | |
| 毒性 | |
| 副作用 | 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌<br>国際共同第 3 相試験（CA209214 試験）において，本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 547 例（日本人 38 例を含む）中 509 例（93.1%）に副作用が認められた．主な副作用は，疲労 202 例（36.9%），そう痒症 154 例（28.2%），下痢 145 例（26.5%），発疹 118 例（21.6%），悪心 109 例（19.9%），リパーゼ増加 90 例（16.5%），甲状腺機能低下症 85 例（15.5%），発熱 79 例（14.4%），関節痛 76 例（13.9%），食欲減退 75 例（13.7%），無力症 72 例（13.2%），アミラーゼ増加 71 例（13.0%），ALT（GPT）増加 60 例（11.0%），嘔吐及び甲状腺機能亢進症 59 例（10.8%）及び AST（GOT）増加 58 例（10.6%）であった． |
| 会社 | |

**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    ASVVCLLNNF    YPREAKVQWK

VDNALQSGNS    QESVTEQDSK    DSTYSLSSTL    TLSKADYEKH    KVYACEVTHQ

GLSSPVTKSF    NRGEC
```

H 鎖

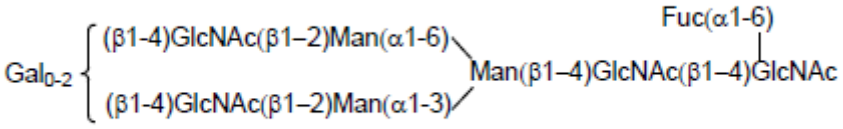
```
QVQLVESGGG    VVQPGRSLRL    SCAASGFTFS    SYTMHWVRQA    PGKGLEWVTF

ISYDGNNKYY    ADSVKGRFTI    SRDNSKNTLY    LQMNSLRAED    TAIYYCARTG

WLGPFDYWGQ    GTLVTVSSAS    TKGPSVFPLA    PSSKSTSGGT    AALGCLVKDY

FPEPVTVSWN    SGALTSGVHT    FPAVLQSSGL    YSLSSVVTVP    SSSLGTQTYI

CNVNHKPSNT    KVDKRVEPKS    CDKTHTCPPC    PAPELLGGPS    VFLFPPKPKD

TLMISRTPEV    TCVVVDVSHE    DPEVKFNWYV    DGVEVHNAKT    KPREEQYNST

YRVVSVLTVL    HQDWLNGKEY    KCKVSNKALP    APIEKTISKA    KGQPREPQVY

TLPPSRDELT    KNQVSLTCLV    KGFYPSDIAV    EWESNGQPEN    NYKTTPPVLD

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



# 1.12 添付資料一覧

小野薬品工業株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

## 1.12　添付資料一覧

### 1.12.1　　添付資料一覧

**第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書**

本申請に際し，新たに提出する品質に関する文書はない.

**第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書**

本申請に際し，新たに提出する非臨床試験報告書はない.

**第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書**

## 5.2　全臨床試験一覧表

5.2-1

全臨床試験一覧表

## 5.3　臨床試験報告書

### 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

該当資料なし

#### 5.3.1.2　比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.1.3　In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

5.3.1.4-1（評価資料）

Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-BMS-936558 Antibodies in Disease State Human Serum

5.3.1.4-2（評価資料）

Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-BMS-734016 Antibodies in Human Serum

5.3.1.4-3（評価資料）

Validation of a Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to BMS-936558 in human serum

5.3.1.4-4（評価資料）

Validation of a Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to BMS -734016 in human serum

### 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

該当資料なし

### 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

該当資料なし

#### 5.3.3.2　患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.3.3　内因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.3.4　外因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書

5.3.3.5-1.1（評価資料）

Population pharmacokinetics of nivolumab and ipilimumab when administered in combination to subjects with melanoma, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, small cell lung cancer, hepatocellular carcinoma, and colorectal cancer

5.3.3.5-1.2（評価資料）

Population pharmacokinetics of nivolumab and ipilimumab when administered in combination to subjects with melanoma, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, small cell lung cancer, hepatocellular carcinoma, and colorectal cancer (Erratum)

5.3.3.5-2（評価資料）

Population pharmacokinetics of nivolumab and ipilimumab, when administered in combination, to subjects with non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, melanoma, and renal cell carcinoma

### 5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料なし

### 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

5.3.5.1-1（評価資料）

A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Sunitinib, Pazopanib or Ipilimumab in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma（CA209016）

5.3.5.1-2.1（評価資料）

A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma（ONO-4538-16/CA209214）

5.3.5.1-2.2（評価資料）

日本人被験者における有効性及び安全性の解析等（ONO-4538-16/CA209214)

#### 5.3.5.2　非対照試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

#### 5.3.5.4　その他の試験報告書

5.3.5.4-1（参考資料）

An Exploratory Study to Investigate the Immunomodulatory activity of Various Dose Levels of Anti Programmed-Death-1 Receptor (PD-1) Antibody (BMS-936558) in Subjects with Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (RCC)（CA209009）

5.3.5.4-2（参考資料）

A Phase 2 Open-label Study of Single Agent MDX-010 for the Treatment of IL-2 Refractory or IL-2 Ineligible Patients with Stage IV Renal Cancer（MDX010-11）

### 5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

5.3.6-1（参考資料）

NIVOLUMAB　Injection for Intravenous Infusion

6-MONTH PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT（PBRER）#5

5.3.6-2（参考資料）

新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（ニボルマブ）

5.3.6-3（参考資料）

IPILIMUMAB　Injection for Intravenous Infusion

1-YEAR PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT（PBRER）#7

5.3.6-4（参考資料）

新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（イピリムマブ）

### 5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7-1

患者データ一覧表

5.3.7-2

有害事象一覧表

5.3.7-3

重篤な有害事象一覧表

5.3.7-4

臨床検査値異常変動一覧表

5.3.7-5

臨床検査値変動図

## 5.4　参考文献

5.4-1

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」

5.4-2

日本泌尿器科学会編　腎癌診療ガイドライン　2011 年版　金原出版株式会社

5.4-3

財団法人　がん研究振興財団　がんの統計’11

5.4-4

公益財団法人　がん研究振興財団　がんの統計’16

5.4-5

National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer Version 2. 2018

5.4-6

Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercg N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(Suppl 5):v58‑68.

5.4-7

日本泌尿器科学会編　腎癌診療ガイドライン　2017 年版　メディカルレビュー社

5.4-8

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.

5.4-9

Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):722-31.

5.4-10

Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271-81.

5.4-11

Rini BI, Atkins MB. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma. Lancet Oncol. 2009 Oct;10(10):992-1000.

5.4-12

Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol. 2007 Jul;19(7):813-24.

5.4-13

Graziani G, Tentori L, Navarra P. Ipilimumab: a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer. Pharmacol Res. 2012 Jan;65(1):9-22.

5.4-14

Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. World J Urol. 2005 Jul;23(3):202-12.

5.4-15

Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 1996 Sep 19;335(12):865-75.

5.4-16

Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. Int J Cancer. 2005 Mar 10;114(1):101-8.

5.4-17

Brennan P, van der Hel O, Moore LE, Zaridze D, Matveev V, Holcatova I, et al. Tobacco smoking, body mass index, hypertension, and kidney cancer risk in central and eastern Europe. Br J Cancer. 2008 Dec 2;99(11):1912-5.

5.4-18

Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TR, Wegener G, Rsutemeier J, et al. Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. Cancer Causes Control. 2010 Nov;21(11):1905-10.

5.4-19

Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, Ishiyama T, Seimo K, Kato T. Renal cell and transitional cell carcinoma in a Japanese population undergoing maintenance dialysis. J Urol. 2005 Nov;174(5):1749-53.

5.4-20

Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O2 sensing and cancer. Nat Rev Cancer. 2008 Nov;8(11):865-73.

5.4-21

Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2004 Feb 1;22(3):454-63.

5.4-22

Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):293-300.

5.4-23

Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol.2013 Feb;14(2):141-8.

5.4-24

Intlekofer AM, Thompson CB. At the bench: preclinical rationale for CTLA-4 and PD-1 blockade as cancer immunotherapy. J Leukoc Biol. 2013 Jul;94(1):25-39.

5.4-25

Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. Mol Cell Biol. 2005 Nov;25(21):9543-53.

5.4-26

Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci USA 2010 Mar 2;107(9):4275-80.

5.4-27

Jiménez-Valerio G, Martínez-Lozano M, Bassani N, Vidal A, Ochoa-de-Olza M, Suárez C, et al. Resistance to Antiangiogenic Therapies by Metabolic Symbiosis in Renal Cell Carcinoma PDX Models and Patients. Cell Rep. 2016 May 10;15(6):1134-43.

5.4-28

Alimohamed N, Sridhar SS. Complete Responses with Targeted Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Balancing Efficacy and Toxicity. Eur Urol. 2016 Sep;70(3): 476-7.

5.4-29

National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Kidney Cancer. Version 2. 2014

5.4-30

Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7 vii65-71.

5.4-31

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation, 2009.

5.4-32

Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310.

### 1.12.2 提出すべき資料がない項目リスト

| 項　目 | | 項目名 |
|---|---|---|
| モジュール | 番号 | |
| 第 3 部 | | 品質に関する文書 |
| 第 4 部 | | 非臨床試験報告書 |
| 第 5 部 | 5.3.1.1 | バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 |
| | 5.3.1.2 | 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書 |
| | 5.3.1.3 | In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書 |
| | 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 |
| | 5.3.3.1 | 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書 |
| | 5.3.3.2 | 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書 |
| | 5.3.3.3 | 内因性要因を検討した PK 試験報告書 |
| | 5.3.3.4 | 外因性要因を検討した PK 試験報告書 |
| | 5.3.4 | 臨床薬力学（PD）試験報告書 |
| | 5.3.5.2 | 非対照試験報告書 |
| | 5.3.5.3 | 複数の試験成績を併せて解析した報告書 |