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 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本承認申請に係る開発の経緯図を Figure 1-1 に示した。

開発の経緯図を除く、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対するニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）の併用療法に係る開発の経緯の内容については、［2.5］参照。

Figure 1-1: 開発の経緯図（今回の申請パッケージ）

試験項目			実施会社 BMS	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年
臨床（国内／海外）	第Ⅲ相試験	CA209743/ONO-4538-48	●	⑪				

BMS：Bristol Myers Squibb 社

1 外国における使用状況等に関する資料

1.1 外国における使用状況

イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、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（Table 1.1-1）。2020 年 9 月 30 日時点で、世界 60 以上の国と地域で承認されている。

なお、ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、ニボルマブ）とイピリムマブの併用療法で悪性胸膜中皮腫に対する効能・効果で米国において 2020 年 10 月 2 日に承認されており、EU では 20[redacted] 年 [redacted] 月に承認申請を行っている。

Table 1.1-1: 主要な既承認国（米国及び EU）における承認状況

国名	販売名	剤形／含量	最初の承認年月日
米国	YERVOY (ipilimumab) injection, for intravenous use	50 mg/10 mL (5 mg/mL) 200 mg/40 mL (5 mg/mL)	2011 年 3 月 25 日
EU	YERVOY 5 mg/ml concentrate for solution for infusion	50 mg/10 ml 200 mg/40 ml	2011 年 7 月 13 日

1.2 外国の添付文書及び企業中核データシート（CCDS）

［CCDS］及び米国添付文書の［原文］と［邦訳（概略）］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

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

Boxed Warning, Removed	6/2020
Indications and Usage (1)	10/2020
Dosage and Administration (2)	11/2020
Warnings and Precautions (5)	11/2020

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

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

Melanoma

- 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)

Renal Cell Carcinoma (RCC)

- Treatment of patients with intermediate or poor risk, previously untreated advanced renal cell carcinoma, in combination with nivolumab. (1.3)

Colorectal Cancer

- Treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan, in combination with nivolumab. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. (1.4)

Hepatocellular Carcinoma

- Treatment of patients with hepatocellular carcinoma who have been previously treated with sorafenib, in combination with nivolumab. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. (1.5)

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

- Treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer expressing PD-L1 (≥1%) as determined by an FDA-approved test, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations, as first-line treatment in combination with nivolumab. (1.6)
- Treatment of adult patients with metastatic or recurrent non-small cell lung cancer with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations as first-line treatment, in combination with nivolumab and 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy. (1.6)

Malignant Pleural Mesothelioma

- Treatment of adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma, as first-line treatment in combination with nivolumab. (1.7)

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

- Administer by intravenous infusion based upon recommended infusion rate for each indication. (2)
- Unresectable or Metastatic Melanoma: YERVOY 3 mg/kg every 3 weeks for a maximum of 4 doses. (2.2)
- Adjuvant Treatment of Melanoma: YERVOY 10 mg/kg every 3 weeks for 4 doses, followed by 10 mg/kg every 12 weeks for up to 3 years. (2.2)
- Advanced Renal Cell Carcinoma: YERVOY 1 mg/kg immediately following nivolumab 3 mg/kg on the same day, every 3 weeks for 4 doses. After completing 4 doses of the combination, administer nivolumab as a single agent as recommended in Full Prescribing Information for nivolumab. (2.2)
- Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer: YERVOY 1 mg/kg intravenously over 30 minutes immediately following nivolumab 3 mg/kg intravenously over 30 minutes on the same day, every 3 weeks for 4 doses. After completing 4 doses of the combination, administer nivolumab as a single agent as recommended in Full Prescribing Information for nivolumab. (2.2)
- Hepatocellular Carcinoma: YERVOY 3 mg/kg intravenously over 30 minutes immediately following nivolumab 1 mg/kg intravenously over 30 minutes on the same day, every 3 weeks for 4 doses. After completion 4 doses of the combination, administer nivolumab as a single agent as recommended in Full Prescribing Information for nivolumab. (2.2)
- Metastatic non-small cell lung cancer:
  - YERVOY 1 mg/kg every 6 weeks with nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks. (2.2)
  - YERVOY 1 mg/kg every 6 weeks with nivolumab 360 mg every 3 weeks and 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy. (2.2)
- Malignant pleural mesothelioma: YERVOY 1 mg/kg every 6 weeks with nivolumab 360 mg every 3 weeks. (2.2)

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

- Injection: 50 mg/10 mL (5 mg/mL) and 200 mg/40 mL (5 mg/mL) in a single-dose vial. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Severe and Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions: Immune-mediated adverse reactions (IMAR) can occur in any organ system or tissue, including the following: immune-mediated colitis, immune-mediated hepatitis, immune-mediated dermatologic adverse reactions, immune-mediated endocrinopathies, immune-mediated pneumonitis, and immune-mediated nephritis with renal dysfunction, and can occur at any time during treatment or after discontinuation. Monitor for symptoms and signs that may be clinical manifestations of IMAR. Evaluate clinical chemistries including liver enzymes, creatinine, adrenocorticotropic hormone level and thyroid function at baseline and before each dose. In general, withhold YERVOY for severe (grade 3) and permanently discontinue for life-threatening (grade 4) immune-mediated adverse reactions. See Full Prescribing Information for additional dosage modifications. (2.3, 5.1)
- Infusion-Related Reactions: Discontinue for severe and life-threatening infusion-related reactions. Interrupt or slow the rate of infusion in patients with mild or moderate infusion-related reactions. (2.3, 5.2)
- Complications of allogeneic HSCT: Fatal and other serious complications can occur in patients who receive allogeneic HSCT before or after being treated with YERVOY. (5.3)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise of potential risk to a fetus and use of effective contraception. (5.4, 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, pruritus, diarrhea, musculoskeletal pain, cough, pyrexia, decreased appetite, nausea, abdominal pain, arthralgia, headache, vomiting, dyspnea, dizziness, hypothyroidism, and decreased weight. (6.1)

Most common adverse reactions (≥20%) with YERVOY in combination with nivolumab and platinum-doublet chemotherapy are fatigue, musculoskeletal pain, nausea, diarrhea, rash, decreased appetite, constipation, and pruritus. (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: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 11/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS *

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Unresectable or Metastatic Melanoma
1.2 Adjuvant Treatment of Melanoma
1.3 Advanced Renal Cell Carcinoma

1.4 Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer
1.5 Hepatocellular Carcinoma
1.6 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer
1.7 Malignant Pleural Mesothelioma
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage
2.3 Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.4 Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Severe and Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions
5.2 Infusion-Related Reactions
5.3 Complications of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant after YERVOY
5.4 Embryo-Fetal Toxicity
5.5 Risks Associated When Administered in Combination with Nivolumab
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
6.3 Postmarketing Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
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 Advanced Renal Cell Carcinoma
14.4 Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer
14.5 Hepatocellular Carcinoma
14.6 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer
14.7 Malignant Pleural Mesothelioma
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

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.

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.

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).

1.4 Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer

YERVOY, in combination with nivolumab, is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response *[see Clinical Studies (14.4)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

1.5 Hepatocellular Carcinoma

YERVOY, in combination with nivolumab, is indicated for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with sorafenib. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response *[see Clinical Studies (14.5)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.

1.6 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

YERVOY, in combination with nivolumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors express PD-L1 (≥1%) as determined by an FDA-approved test *[see Dosage and Administration (2.1)]*, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.

YERVOY, in combination with nivolumab and 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic or recurrent NSCLC, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.

1.7 Malignant Pleural Mesothelioma

YERVOY, in combination with nivolumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients with metastatic NSCLC for treatment with YERVOY in combination with nivolumab based on PD-L1 expression *[see Clinical Studies (14.6)]*.

Information on FDA-approved tests for the determination of PD-L1 expression in NSCLC is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosages of YERVOY as a single agent are presented in Table 1.

Table 1: Recommended Dosages for YERVOY as a Single Agent

Indication	Recommended YERVOY Dosage	Duration of Therapy
Unresectable or metastatic melanoma	3 mg/kg every 3 weeks (90-minute intravenous infusion)	Maximum of 4 doses
Adjuvant treatment of melanoma	10 mg/kg every 3 weeks followed by 10 mg/kg every 12 weeks (90-minute intravenous infusion)	Every 3 weeks up to a maximum of 4 doses Every 12 weeks for up to 3 years

The recommended dosages of YERVOY in combination with other therapeutic agents are presented in Table 2. Refer to the respective Prescribing Information for each therapeutic agent administered in combination with YERVOY for recommended dosage information, as appropriate.

Table 2: Recommended Dosages of YERVOY in Combination with Other Therapeutic Agents

Indication	Recommended YERVOY Dosage	Duration of Therapy
Advanced renal cell carcinoma	1 mg/kg every 3 weeks with nivolumab 3 mg/kg (30-minute intravenous infusion on the same day)	In combination with nivolumab for 4 doses. After completing 4 doses of combination therapy, administer nivolumab as single agent until intolerable toxicity or disease progression.

Table 2: Recommended Dosages of YERVOY in Combination with Other Therapeutic Agents

Indication	Recommended YERVOY Dosage	Duration of Therapy
Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer	1 mg/kg every 3 weeks with nivolumab 3 mg/kg (30-minute intravenous infusion on the same day)	After completing 4 doses of combination therapy, administer nivolumab as single agent until disease progression or unacceptable toxicity
Hepatocellular carcinoma	3 mg/kg every 3 weeks with nivolumab 1 mg/kg (30-minute intravenous infusion on the same day)	In combination with nivolumab for 4 doses. After completing 4 doses of combination therapy, administer nivolumab as single agent until disease progression or unacceptable toxicity
Metastatic non-small cell lung cancer expressing PD-L1	1 mg/kg every 6 weeks with nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion)	In combination with nivolumab until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 2 years in patients without disease progression
Metastatic or recurrent non-small cell lung cancer	1 mg/kg every 6 weeks with nivolumab 360 mg every 3 weeks (30-minute intravenous infusion) and histology-based platinum-doublet chemotherapy every 3 weeks	In combination with nivolumab until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 2 years in patients without disease progression **2 cycles of histology-based platinum-doublet chemotherapy**
Malignant pleural mesothelioma	1 mg/kg every 6 weeks with nivolumab 360 mg every 3 weeks (30-minute intravenous infusion)	In combination with nivolumab until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 2 years in patients without disease progression

2.3 Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions

No dose reduction for YERVOY is recommended. In general, withhold YERVOY for severe (Grade 3) immune-mediated adverse reactions. Permanently discontinue YERVOY for life-threatening (Grade 4) immune-mediated adverse reactions, recurrent severe (Grade 3) immune-mediated reactions that require systemic immunosuppressive treatment, persistent moderate (Grade 2) or severe (Grade 3) reactions lasting 12 weeks or longer after last YERVOY dose (excluding endocrinopathy), or an inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg or less of prednisone or equivalent per day within 12 weeks of initiating steroids. Dosage modifications for YERVOY or YERVOY in combination with nivolumab for adverse reactions that require management different from these general guidelines are summarized in Table 3.

When YERVOY is administered in combination with nivolumab, withhold or permanently discontinue both YERVOY and nivolumab for toxicity.

Table 3: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	**Severity***	**Dosage Modifications**
Immune-Mediated Adverse Reactions *[See Warnings and Precautions (5.1)]*		
Colitis	Grade 2	Withhold[a]
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Hepatitis with no tumor involvement of the liver or Hepatitis with tumor involvement of the liver/non-HCC	AST or ALT increases to more than 3 times and up to 5 times the ULN or Total bilirubin increases to more than 1.5 times and up to 3 times the ULN	Withhold[a]
	AST or ALT more than 5 times the ULN or Total bilirubin more than 3 times the ULN	Permanently discontinue
Hepatitis with tumor involvement of the liver[b]/HCC[c]	Baseline AST/ALT is more than 1 and up to 3 times ULN and increases to more than 5 and up to 10 times ULN or Baseline AST/ALT is more than 3 and up to 5 times ULN and increases to more than 8 and up to 10 times ULN.	Withhold[a]
	AST/ALT increases to more than 10 times ULN or Total bilirubin increases to more than 3 times ULN.	Permanently discontinue
Exfoliative Dermatologic Conditions	Suspected SJS, TEN, or DRESS	Withhold
	Confirmed SJS, TEN, or DRESS	Permanently discontinue

Table 3: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity*	Dosage Modifications
Endocrinopathies[d]	Grades 3 or 4	Withhold until clinically stable or permanently discontinue depending on severity
Pneumonitis	Grade 2	Withhold[a]
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Nephritis with Renal Dysfunction	Grade 2 or 3 increased blood creatinine	Withhold[a]
	Grade 4 increased blood creatinine	Permanently discontinue
Neurological Toxicities	Grade 2	Withhold[a]
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Myocarditis	Grade 2, 3 or 4	Permanently discontinue
Ophthalmologic	Grade 2, 3, or 4 that does not improve to Grade 1 within 2 weeks while receiving topical therapy or that requires systemic treatment	Permanently discontinue
Other Adverse Reactions		
Infusion-Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Grade 1 or 2	Interrupt or slow the rate of infusion
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue

ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, DRESS = Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, SJS = Stevens Johnson Syndrome, TEN = toxic epidermal necrolysis, ULN = upper limit of normal

* Based on Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03

[a] Resume in patients with complete or partial resolution (Grade 0 or 1) after corticosteroid taper. Permanently discontinue if no complete or partial resolution within 12 weeks of last dose or inability to reduce prednisone to 10 mg per day (or equivalent) or less within 12 weeks of initiating steroids.

[b] If AST/ALT are less than or equal to ULN at baseline, withhold or permanently discontinue YERVOY based on recommendations for hepatitis with no liver involvement.

[c] This guidance is only applicable to HCC patients who are being treated with YERVOY in combination with nivolumab.

[d] Depending on clinical severity, consider withholding for Grade 2 endocrinopathy until symptom improvement with hormone replacement. Resume once acute symptoms have resolved.

2.4 Preparation and Administration

- Do not shake product.

- Visually inspect 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 vial(s) 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 a final concentration ranging from 1 mg/mL to 2 mg/mL. Mix diluted solution by gentle inversion.
- After preparation, store the diluted solution either refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) or at room temperature of 20°C to 25°C (68°F to 77°F) for no more than 24 hours from the time of preparation to the time of infusion.
- Discard partially used or empty vials of YERVOY.

Administration

- Do not co-administer other drugs through the same intravenous line.
- Flush the intravenous line with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP after each dose.
- Administer diluted solution 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. When administered with nivolumab and platinum-doublet chemotherapy, infuse nivolumab first followed by YERVOY and then platinum-doublet chemotherapy 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) or 200 mg/40 mL (5 mg/mL) as a clear to slightly opalescent, colorless to pale-yellow solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Severe and Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions

YERVOY is a fully human monoclonal antibody that blocks T-cell inhibitory signals induced by the CTLA-4 pathway, thereby removing inhibition of the immune response with the potential for induction of immune-mediated adverse reactions. Immune-mediated adverse reactions listed herein may not be inclusive of all possible severe and fatal immune-mediated reactions.

Immune-mediated adverse reactions, which may be severe or fatal, can occur in any organ system or tissue. Immune-mediated adverse reactions can occur at any time after starting YERVOY. While immune-mediated adverse reactions usually manifest during treatment, immune-mediated adverse reactions can also manifest after discontinuation of YERVOY.

Early identification and management are essential to ensure safe use of YERVOY. Monitor for signs and symptoms that may be clinical manifestations of underlying immune-mediated adverse reactions. Evaluate clinical chemistries including liver enzymes, creatinine, adrenocorticotropic hormone (ACTH) level, and thyroid function at baseline and before each dose. Institute medical management promptly, including specialty consultation as appropriate.

Withhold or permanently discontinue YERVOY depending on severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*. In general, if YERVOY requires interruption or discontinuation, administer systemic corticosteroid therapy (1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent) until improvement to Grade 1 or less. Upon improvement to Grade 1 or less, initiate corticosteroid taper and continue to taper over at least 1 month. Consider administration of other systemic immunosuppressants in patients whose immune-mediated adverse reactions are not controlled with corticosteroid therapy.

Immune-Mediated Colitis

YERVOY can cause immune-mediated colitis, which may be fatal. Cytomegalovirus (CMV) infection/reactivation has been reported in patients with corticosteroid-refractory immune-mediated colitis. In cases of corticosteroid-refractory colitis, consider repeating infectious workup to exclude alternative etiologies.

YERVOY 3 mg/kg as a Single Agent

Immune-mediated colitis occurred in 12% (62/511) of patients who received YERVOY 3 mg/kg as a single agent, including Grade 3-5 (7%) and Grade 2 (5%). Colitis led to permanent discontinuation of YERVOY in 4.3% and withholding of at least one dose of YERVOY in 0.2% of patients.

Systemic corticosteroids were required in 74% (46/62) of patients with immune-mediated colitis. Five patients required coadministration of another immunosuppressant with corticosteroids. Colitis resolved in 76% of the 62 patients. One patient was withheld one or more doses of YERVOY for colitis, and no patient received additional treatment after symptom improvement.

YERVOY 10 mg/kg as a Single Agent

Immune-mediated colitis occurred in 31% (144/471) of patients who received YERVOY 10 mg/kg as a single agent, including fatal (0.2%), Grade 4 (1.5%), Grade 3 (14%), and Grade 2 (14%). Colitis led to permanent discontinuation of YERVOY in 61% of patients and 3.8% of patients missed at least one dose of YERVOY due to colitis.

Systemic corticosteroids were required in 85% (123/144) of patients with immune-mediated colitis. Approximately 26% of the 144 patients required coadministration of another immunosuppressant with corticosteroids. Colitis resolved in 90% of the 144 patients. Of the 18 patients who missed one or more doses of YERVOY for colitis, 17 received additional treatment after symptom improvement; of these, 14 had recurrence of colitis.

YERVOY 1 mg/kg with Nivolumab

Immune-mediated colitis occurred in 9% (60/666) of patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab for the treatment of RCC or mCRC, including Grade 3 (4.4%), and Grade 2 (3.7%). Colitis led to permanent discontinuation of YERVOY and nivolumab in 3.2% and withholding of YERVOY and nivolumab in 2.7% of patients.

In patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab, use of systemic corticosteroids was one of the diagnostic criteria required to identify immune-mediated colitis. Systemic corticosteroids were therefore required in 100% (60/60) of patients with immune-mediated colitis. Approximately 23% of patients required coadministration of another immunosuppressant with corticosteroids. Colitis resolved in 95% of the 60 patients. Of the 18 patients in whom YERVOY or nivolumab was withheld for colitis, 16 received additional treatment after symptom improvement; of these, 10 had recurrence of colitis.

YERVOY 3 mg/kg with Nivolumab

Immune-mediated colitis occurred in 10% (5/49) of patients who received YERVOY 3 mg/kg with nivolumab for the treatment of HCC. Median time to onset was 2 months (range: 1.1 to 19 months). Immune-mediated colitis led to permanent discontinuation or withholding of treatment in 4.1% and 4.1% of patients, respectively. Sixty percent (60%) of patients with colitis received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 15 days (range: 9 days to 1.1 months). Complete resolution occurred in 80% of patients. Of the 2 patients in whom YERVOY or nivolumab was withheld for colitis, 2 received additional treatment after symptom improvement, and 2 had recurrence of colitis.

Immune-Mediated Hepatitis

YERVOY 3 mg/kg as a Single Agent

Immune-mediated hepatitis occurred in 4.1% (21/511) of patients who received YERVOY 3 mg/kg as a single agent, including Grade 3-5 (1.6%) and Grade 2 (2.5%). Hepatitis led to permanent discontinuation of YERVOY in 0.4% of patients and withholding of at least one dose of YERVOY in none of the patients.

Systemic corticosteroids were required in 29% (6/21) of patients with immune-mediated hepatitis. No patients required the coadministration of another immunosuppressant with corticosteroids. Hepatitis resolved in 86% of the 21 patients.

YERVOY 10 mg/kg as a Single Agent

Immune-mediated hepatitis occurred in 15% (73/471) of patients who received YERVOY 10 mg/kg as a single agent, including Grade 4 (2.8%), Grade 3 (8%), and Grade 2 (5%). Hepatitis led to permanent discontinuation of YERVOY in 56% of patients and 1.1% of patients missed at least one dose of YERVOY due to hepatitis.

Systemic corticosteroids were required in 85% (62/73) of patients with immune-mediated hepatitis. Approximately 15% of the 73 patients required the coadministration of another immunosuppressant with corticosteroids. Hepatitis resolved in 93% of 73 patients. Of the 5

patients who missed one or more doses of YERVOY for hepatitis, 5 received additional treatment after symptom improvement; of these, 1 had recurrence of hepatitis.

YERVOY 3 mg/kg with Vemurafenib

The safety and effectiveness of YERVOY in combination with vemurafenib have not been established *[see Indications and Usage (1)]*. 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 or 720 mg twice daily).

YERVOY 1 mg/kg with Nivolumab

Immune-mediated hepatitis occurred in 7% (48/666) of patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab for the treatment of RCC or mCRC, including Grade 4 (1.2%), Grade 3 (4.9%), and Grade 2 (0.4%). Hepatitis led to permanent discontinuation of YERVOY and nivolumab in 3.6% and withholding of YERVOY and nivolumab in 2.6% of patients.

In patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab, use of systemic corticosteroids was one of the diagnostic criteria required to identify immune-mediated hepatitis. Systemic corticosteroids were therefore required in 100% (48/48) of patients with immune-mediated hepatitis. Approximately 19% of patients required coadministration of another immunosuppressant with corticosteroids. Hepatitis resolved in 88% of the 48 patients. Of the 17 patients in whom YERVOY or nivolumab was withheld for hepatitis, 14 received additional treatment after symptom improvement; of these, 10 had recurrence of hepatitis.

YERVOY 3 mg/kg with Nivolumab

Immune-mediated hepatitis occurred in 20% (10/49) of patients who received YERVOY 3 mg/kg with nivolumab for the treatment of HCC. Median time to onset was 1.3 months (range: 22 days to 4.1 months). Immune-mediated hepatitis led to permanent discontinuation or withholding of treatment in 6.1% and 12% of patients, respectively. Seventy percent (70%) of patients with hepatitis received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 14 days (range: 3 days to 34 months). Complete resolution occurred in 70% of patients. Of the 6 patients in whom YERVOY or nivolumab was withheld for hepatitis, 4 received additional treatment after symptom improvement, and 3 had recurrence of hepatitis.

Immune-Mediated Dermatologic Adverse Reactions

YERVOY can cause immune-mediated rash or dermatitis, including bullous and exfoliative dermatitis, Stevens Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis (TEN), and DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Topical emollients and/or topical corticosteroids may be adequate to treat mild to moderate non-bullous/exfoliative rashes. Withhold or permanently discontinue YERVOY depending on severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

YERVOY 3 mg/kg as a Single Agent

Immune-mediated rash occurred in 15% (76/511) of patients who received YERVOY 3 mg/kg as a single agent, including Grade 3-5 (2.5%) and Grade 2 (12%). Rash led to permanent

discontinuation of YERVOY in 0.2% and withholding of at least one dose of YERVOY in 1.4% of patients.

Systemic corticosteroids were required in 43% (33/76) of patients with immune-mediated rash. Rash resolved in 71% of the 76 patients. Of the 7 patients in whom YERVOY was withheld for rash, 3 received additional treatment after symptom improvement; of these, 1 had recurrence of rash.

YERVOY 10 mg/kg as a Single Agent

Immune-mediated rash occurred in 25% (118/471) of patients who received YERVOY 10 mg/kg as a single agent, including Grade 3 (4%) and Grade 2 (21%). Rash led to permanent discontinuation in 8% of patients and 1.5% of patients missed at least one dose of YERVOY due to rash.

Systemic corticosteroids were required in 70% (83/118) of patients with immune-mediated rash. Rash resolved in 81% of 118 patients. Of the 7 patients who missed one or more doses of YERVOY for rash, 5 received additional treatment after symptom improvement; of these, 3 had recurrence of rash.

YERVOY 1 mg/kg with Nivolumab

Immune-mediated rash occurred in 16% (108/666) of patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab for the treatment of RCC or mCRC, including Grade 3 (3.5%) and Grade 2 (4.2%). Rash led to permanent discontinuation of YERVOY and nivolumab in 0.5% of patients and withholding of YERVOY and nivolumab in 2.0% of patients.

In patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab, use of systemic corticosteroids was one of the diagnostic criteria required to identify immune-mediated rash. Systemic corticosteroids were therefore required in 100% (108/108) of patients. Rash resolved in 75% of 108 patients. Of the 13 patients in whom YERVOY or nivolumab was withheld for rash, 11 received additional treatment after symptom improvement; of these, 5 had recurrence of rash.

YERVOY 3 mg/kg with Nivolumab

Immune-mediated rash occurred in 35% (17/49) of patients who received YERVOY 3 mg/kg with nivolumab for the treatment of HCC. Median time to onset was 15 days (range: 6 days to 3.1 months). Immune-mediated rash led to withholding of treatment in 6% of patients. Twelve percent (12%) of patients with rash received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 8 days (range: 1 to 15 days). Complete resolution occurred in 65% of patients. Of the 3 patients in whom YERVOY or nivolumab was withheld for rash, 2 received additional treatment after symptom improvement, and none had recurrence of rash.

Immune-Mediated Endocrinopathies

YERVOY 3 mg/kg as a Single Agent

Grade 2-5 immune-mediated endocrinopathies occurred in 4% (21/511) of patients who received YERVOY 3 mg/kg as a single agent.

Severe to life-threatening (Grade 3-4) endocrinopathies occurred in 9 patients (1.8%). All 9 of these patients had hypopituitarism with some patients having additional concomitant endocrinopathies, such as adrenal insufficiency, hypogonadism, and hypothyroidism. Six of the 9 patients were hospitalized for severe endocrinopathies.

Moderate (Grade 2) endocrinopathy occurred in 12 patients (2.3%), including hypothyroidism, adrenal insufficiency, hypopituitarism, hyperthyroidism and Cushing's syndrome.

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

YERVOY 10 mg/kg as a Single Agent

Immune-mediated endocrinopathies occurred in 28% of patients (132/471), including Grade 4 (0.6%), Grade 3 (8%) and Grade 2 (20%).

Of the 39 patients with Grade 3 to 4 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. Twenty-seven of the 39 patients (69%) were hospitalized for endocrinopathies. Of the 39 patients, 10% were reported to have resolution.

Of the 93 patients with Grade 2 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. Of the 93 patients, 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 endocrinopathy. Of these, 42 (34%) were able to discontinue corticosteroids. Seventy-three patients received thyroid hormones for treatment of Grade 2 to 4 hypothyroidism. Of these, 14 patients (19%) were able to discontinue thyroid replacement therapy.

YERVOY 1 mg/kg with Nivolumab

Hypophysitis:

YERVOY can cause immune-mediated hypophysitis. Hypophysitis can present with acute symptoms associated with mass effect such as headache, photophobia, or visual field cuts. Hypophysitis can cause hypopituitarism. Initiate hormone replacement as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue YERVOY depending on severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Hypophysitis occurred in 4.4% (29/666) of patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab for the treatment of RCC or mCRC, including Grade 4 (0.3%), Grade 3 (2.4%), and Grade 2 (0.9%). Hypophysitis led to permanent discontinuation of YERVOY and nivolumab in 1.2% and withholding of YERVOY with nivolumab in 2.1% of patients. Approximately 72% of

patients with hypophysitis received hormone replacement therapy. Systemic corticosteroids were required in 72% (21/29) of patients with immune-mediated hypophysitis. Hypophysitis resolved in 59% of the 29 patients. Of the 14 patients in whom YERVOY or nivolumab was withheld for hypophysitis, 11 received additional treatment after symptom improvement; of these, 2 had recurrence of hypophysitis.

Adrenal Insufficiency:

Adrenal insufficiency occurred in 7% (48/666) of patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab for the treatment of RCC or mCRC, including Grade 4 (0.3%), Grade 3 (2.5%), and Grade 2 (4.1%). Adrenal insufficiency led to permanent discontinuation of YERVOY with nivolumab in 1.2% and withholding of YERVOY with nivolumab in 2.1% of patients. Approximately 94% of patients with adrenal insufficiency received hormone replacement therapy. Systemic corticosteroids were required in 94% (45/48) of patients with adrenal insufficiency. Adrenal insufficiency resolved in 29% of the 48 patients. Of the 14 patients in whom YERVOY or nivolumab was withheld for adrenal insufficiency, 11 received additional treatment after symptom improvement; of these, 2 had recurrence of adrenal insufficiency.

Hyperthyroidism:

Hyperthyroidism occurred in 12% (80/666) of patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab for the treatment of RCC or mCRC, including Grade 3 (0.6%) and Grade 2 (4.5%). No patients discontinued YERVOY for hyperthyroidism. Hyperthyroidism led to withholding of YERVOY with nivolumab in 2.3% of patients. Approximately 19% received a thyroid synthesis inhibitor. Systemic corticosteroids were required in 20% (16/80) of patients with hyperthyroidism. Hyperthyroidism resolved in 85% of the 80 patients. Of the 15 patients in whom YERVOY or nivolumab was withheld for hyperthyroidism, 11 received additional treatment after symptom improvement; of these, 3 had recurrence of hyperthyroidism.

Hypothyroidism:

Hypothyroidism occurred in 18% (122/666) of patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab for the treatment of RCC or mCRC, including Grade 3 (0.6%) and Grade 2 (11%). Hypothyroidism led to permanent discontinuation of YERVOY with nivolumab in 0.2% and withholding of YERVOY with nivolumab in 1.4% of patients. Approximately 82% received thyroid hormone replacement. Systemic corticosteroids were required in 7% (9/122) of patients with hypothyroidism. Hypothyroidism resolved in 27% of the 122 patients. Of the 9 patients in whom YERVOY or nivolumab was withheld for hypothyroidism, 5 received additional treatment after symptom improvement; of these, one patient had recurrence of hypothyroidism.

Thyroiditis:

Thyroiditis occurred in 2.7% (22/666) of patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab for the treatment of RCC or mCRC, including Grade 3 (4.5%) and Grade 2 (2.2%). Thyroiditis led to permanent discontinuation of YERVOY with nivolumab in 0.2% and withholding of YERVOY with nivolumab in 0.8% of patients. Systemic corticosteroids were required in 18% (4/22) of patients with thyroiditis. Thyroiditis resolved in 64% of the 22 patients.

Of the 5 patients in whom YERVOY or nivolumab was withheld for thyroiditis, 5 received additional treatment after symptom improvement; of these, no patients had recurrence of thyroiditis.

Type 1 Diabetes Mellitus:

Diabetes occurred in 2.7% (15/666) of patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab for the treatment of RCC or mCRC, including Grade 4 (0.6%), Grade 3 (0.3%), and Grade 2 (0.9%). Diabetes led to the permanent discontinuation of YERVOY with nivolumab in 0.5% and withholding of YERVOY with nivolumab in 0.5% of patients. Systemic corticosteroids were required in 7% (1/15) of patients with diabetes. Diabetes resolved in 27% of the 15 patients. Of the 3 patients in whom YERVOY or nivolumab was withheld for diabetes, 2 received additional treatment after symptom improvement; of these, none had recurrence of diabetes.

YERVOY 3 mg/kg with Nivolumab

Hypophysitis:

Hypophysitis occurred in 4% (2/49) of patients who received YERVOY 3 mg/kg with nivolumab for the treatment of HCC. Median time to onset was 3.7 months (range: 3 to 4.3 months). Hypophysitis led to withholding of treatment in 2% of patients. One patient with hypophysitis received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for 6 days.

Adrenal Insufficiency:

Adrenal insufficiency occurred in 18% (9/49) of patients who received YERVOY 3 mg/kg with nivolumab for the treatment of HCC. Median time to onset was 2.8 months (range: 1.4 to 8 months). Adrenal insufficiency led to withholding of treatment in 4.1% of patients. One patient with adrenal insufficiency received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for 1.2 months. Complete resolution occurred in 22% of patients.

Hypothyroidism:

Hypothyroidism or thyroiditis resulting in hypothyroidism occurred in 22% (11/49) of patients who received YERVOY 3 mg/kg with nivolumab for the treatment of HCC. Median time to onset was 3.3 months (range: 1.4 to 16.2 months). Complete resolution occurred in 46% of patients.

Hyperthyroidism:

Hyperthyroidism occurred in 10% (5/49) of patients who received YERVOY 3 mg/kg with nivolumab for the treatment of HCC. Median time to onset was 1.4 months (range: 1.4 to 2.8 months). Complete resolution occurred in 80% of patients.

Immune-Mediated Pneumonitis

YERVOY 1 mg/kg with Nivolumab

Immune-mediated pneumonitis occurred in 3.9% (26/666) of patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab for the treatment of RCC or mCRC, including Grade 3 (1.4%) and Grade 2 (2.6%). Pneumonitis led to permanent discontinuation of YERVOY and nivolumab in 1.8% and withholding of YERVOY and nivolumab in 1.5% of patients.

In patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab, use of systemic corticosteroids was one of the diagnostic criteria required to identify immune-mediated pneumonitis. Systemic corticosteroids were therefore required in 100% (26/26) of patients with immune-mediated pneumonitis. Approximately 8% required coadministration of another immunosuppressant with corticosteroids. Pneumonitis resolved in 92% of the 26 patients. Of the 10 patients in whom YERVOY or nivolumab was withheld for pneumonitis, 10 received additional treatment after symptom improvement; of these, 4 had recurrence of pneumonitis.

In NSCLC, immune-mediated pneumonitis occurred in 9% (50/576) of patients receiving YERVOY 1 mg/kg every 6 weeks with nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks, including Grade 4 (0.5%), Grade 3 (3.5%), and Grade 2 (4.0%) immune-mediated pneumonitis. Four patients (0.7%) died due to pneumonitis. The median duration was 1.5 months (range: 5 days to 25+ months). Immune-mediated pneumonitis led to permanent discontinuation of YERVOY with nivolumab in 5% of patients and withholding of YERVOY with nivolumab in 3.6% of patients.

Systemic corticosteroids were required in 100% of patients with pneumonitis followed by a corticosteroid taper. Pneumonitis resolved in 72% of the patients. Approximately 13% (2/16) of patients had recurrence of pneumonitis after re-initiation of YERVOY with nivolumab.

YERVOY 3 mg/kg with Nivolumab

Immune-mediated pneumonitis occurred in 10% (5/49) of patients who received YERVOY 3 mg/kg with nivolumab for the treatment of HCC. Median time to onset was 8.3 months (range: 1.2 to 17.5 months). Immune-mediated pneumonitis led to permanent discontinuation or withholding of treatment in 6.1% and 4.1% of patients, respectively. All patients with pneumonitis received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 23 days (range: 12 days to 1.4 months). Complete resolution occurred in 60% of patients. Of the 2 patients in whom YERVOY or nivolumab was withheld for pneumonitis, 2 received additional treatment after symptom improvement, and 1 had recurrence of pneumonitis.

Immune-Mediated Nephritis with Renal Dysfunction

YERVOY 1 mg/kg with Nivolumab

Immune-mediated nephritis with renal dysfunction occurred in 4.1% (27/666) of patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab for the treatment of RCC or mCRC, including Grade 4 (0.6%), Grade 3 (1.1%), and Grade 2 (2.2%). Nephritis with renal dysfunction led to permanent discontinuation of YERVOY and nivolumab in 1.2% and withholding of nivolumab and YERVOY in 1.8% of patients.

In patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab, use of systemic corticosteroids was one of the diagnostic criteria required to identify immune-mediated nephritis with renal dysfunction. Systemic corticosteroids were therefore required in 100% (27/27) of patients with immune-mediated nephritis with renal dysfunction. Nephritis with renal dysfunction resolved in 67% of the 27 patients. Of the 12 patients in whom YERVOY or nivolumab was withheld for nephritis, 10 received additional treatment after symptom improvement; of these, 4 had recurrence of nephritis.

Other Immune-Mediated Adverse Reactions

Across clinical trials of YERVOY administered as a single agent or in combination with nivolumab, the following clinically significant immune-mediated adverse reactions, some with fatal outcome, occurred in <1% of patients unless otherwise specified, as shown below:

Nervous System: Autoimmune neuropathy (2%), meningitis, encephalitis, myelitis and demyelination, myasthenic syndrome/myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome, nerve paresis, motor dysfunction

Cardiovascular: Angiopathy, myocarditis, pericarditis, temporal arteritis, vasculitis

Ocular: Blepharitis, episcleritis, iritis, orbital myositis, scleritis, uveitis. Some cases can be associated with retinal detachment. 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 corticosteroids to reduce the risk of permanent vision loss.

Gastrointestinal: Duodenitis, gastritis, pancreatitis (1.3%)

Musculoskeletal and Connective Tissue: Arthritis, myositis, polymyalgia rheumatica, polymyositis, rhabdomyolysis

Other (hematologic/immune): Aplastic anemia, conjunctivitis, cytopenias (2.5%), eosinophilia (2.1%), erythema multiforme, histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis), hypersensitivity vasculitis, meningitis, neurosensory hypoacusis, psoriasis, sarcoidosis, systemic inflammatory response syndrome, and solid organ transplant rejection.

5.2 Infusion-Related Reactions

Severe infusion-related reactions can occur 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 (2.3)]*. Infusion-related reactions occurred in 2.9% (28/982) of patients who received single-agent YERVOY 3 mg/kg or 10 mg/kg for the treatment of melanoma. Infusion-related reactions occurred in 5% (33/666) of patients who received YERVOY 1 mg/kg with nivolumab for the treatment of RCC or CRC. Infusion-related reactions occurred in 8% (4/49) of patients who received YERVOY 3 mg/kg with nivolumab for the treatment of HCC. Infusion-related reactions occurred in 12% (37/300) of patients with malignant pleural mesothelioma who received YERVOY 1 mg/kg every 6 weeks with nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks.

5.3 Complications of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant after YERVOY

Fatal or serious graft-versus-host disease (GVHD) can occur in patients who receive YERVOY either before or after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). These complications may occur despite intervening therapy between CTLA-4 receptor blocking antibody and allogeneic HSCT.

Follow patients closely for evidence of GVHD and intervene promptly *[see Adverse Reactions (6.3)]*. Consider the benefit versus risks of treatment with YERVOY after allogeneic HSCT.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action and findings 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 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 YERVOY and for 3 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

5.5 Risks Associated When Administered in Combination with Nivolumab

YERVOY is indicated for use in combination with nivolumab for patients with advanced RCC, MSI-H or dMMR mCRC, HCC, and NSCLC. Refer to the nivolumab Full Prescribing Information for additional risk information that applies to the combination use treatment.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Severe and fatal immune-mediated adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The data described in the Warnings and Precautions section reflect exposure to YERVOY 3 mg/kg as a single agent (or in combination with an investigational gp100 peptide vaccine) in 511 patients in Study MDX010-20; YERVOY 10 mg/kg as a single agent in 471 patients in Study CA184-029; YERVOY 1 mg/kg administered with nivolumab 3 mg/kg in 1,362 patients in CHECKMATE-214, CHECKMATE-142, CHECKMATE-227, and CHECKMATE-743; YERVOY 3 mg/kg administered with nivolumab 1 mg/kg in 49 patients in CHECKMATE-040; and to YERVOY 1 mg/kg, administered in combination with nivolumab and platinum-doublet chemotherapy in CHECKMATE-9LA, an open-label, multicenter, randomized trial in adult patients with previously untreated metastatic or recurrent non-small cell lung cancer with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.

Unresectable or Metastatic Melanoma

The safety of YERVOY was evaluated in 643 previously treated patients with unresectable or metastatic melanoma in Study MDX010-20 *[see Clinical Studies (14.1)]*. Study MDX010-20

excluded patients with active autoimmune disease or those receiving systemic immunosuppression for organ transplantation. Patients received YERVOY 3 mg/kg by intravenous infusion for 4 doses as a single agent (n=131), YERVOY with an investigational gp100 peptide vaccine (n=380), or gp100 peptide vaccine as a single agent (n=132). Patients in the trial received a median of 4 doses (range: 1 to 4 doses).

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 4 presents adverse reactions from Study MDX010-20.

Table 4: Selected Adverse Reactions (≥ 5%) in Patients Receiving YERVOY with a Difference Between Arms of >5% for All Grades and >1% for Grades 3 to 5 Compared to gp100 Peptide Vaccine in Study MDX010-20

Adverse Reactions	YERVOY 3 mg/kg n=131		YERVOY 3 mg/kg and gp100 n=380		gp100 n=132	
	All Grades (%)	Grade 3 to 5 (%)	All Grades (%)	Grade 3 to 5 (%)	All Grades (%)	Grade 3 to 5 (%)
General and Administration-Site Conditions						
Fatigue	41	7	34	5	31	3
Gastrointestinal						
Diarrhea	32	5	37	4	20	1
Colitis	8	5	5	3	2	0
Dermatologic						
Pruritus	31	0	21	<1	11	0
Rash	29	2	25	2	8	0

Adjuvant Treatment of Melanoma

The safety of YERVOY was evaluated in 945 patients with resected Stage IIIA (>1 mm nodal involvement), IIIB, and IIIC (with no in-transit metastases) cutaneous melanoma in Study CA184-029 *[see Clinical Studies (14.2)]*. Study 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. Patients 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. 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).

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%).

YERVOY was discontinued for adverse reactions in 52% of patients. Table 5 presents selected adverse reactions from Study CA184-029.

Table 5: Adverse Reactions (≥ 5%) in Patients Receiving YERVOY with a Difference Between Arms >5% Compared to Placebo in Study CA184-029

Adverse Reaction	YERVOY 10 mg/kg n=471		Placebo n=474	
	All Grades (%)	Grade 3 to 5 (%)	All Grades (%)	Grade 3 to 5 (%)
Dermatologic				
Rash	50	2.1	20	0
Pruritus	45	2.3	15	0
Gastrointestinal				
Diarrhea	49	10	30	2.1
Nausea	25	0.2	18	0
Colitis	16	8	1.5	0.4
Vomiting	13	0.4	6	0.2
General and Administration-Site Conditions				
Fatigue	46	2.3	38	1.5
Weight Decreased	32	0.2	9	0.4
Pyrexia	18	1.1	4.9	0.2
Nervous System				
Headache	33	0.8	18	0.2
Metabolism and Nutrition				
Decreased Appetite	14	0.2	3.4	0.2
Psychiatric				
Insomnia	10	0	4.4	0

Table 6 presents selected laboratory abnormalities from Study CA184-029.

Table 6: Laboratory Abnormalities (>5%) Worsening from Baseline in Patients Receiving YERVOY with a Difference Between Arms of >5% Compared to Placebo in CA184-029[a]

Laboratory Abnormality	YERVOY 10 mg/kg[a]		Placebo[a]	
	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	26	9	17	4.5
Increased amylase	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). For lipase and amylase, YERVOY group (range: 447 to 448 patients) and placebo group (range: 462 to 464 patients).

Other Clinical Experience

Across clinical studies in which patients received YERVOY as a single agent at doses ranging from 0.3 to 10 mg/kg, the following adverse reactions were also reported (incidence <1% unless

otherwise noted): urticaria (2%), large intestinal ulcer, esophagitis, acute respiratory distress syndrome, renal failure, and infusion reaction.

Advanced Renal Cell Carcinoma

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

Serious adverse reactions occurred in 59% of patients receiving YERVOY with nivolumab. The most frequent serious adverse reactions reported in ≥2% of patients treated with YERVOY and nivolumab were diarrhea, pyrexia, pneumonia, pneumonitis, hypophysitis, acute kidney injury, dyspnea, adrenal insufficiency, and colitis.

In patients who received YERVOY with nivolumab, study therapy was discontinued for adverse reactions in 31% and delayed for adverse reactions in 54%.

The most common adverse reactions (≥20%) in the YERVOY and nivolumab arm were fatigue, rash, diarrhea, musculoskeletal pain, pruritus, nausea, cough, pyrexia, arthralgia, vomiting, dyspnea, and decreased appetite. Table 7 summarizes adverse reactions in CHECKMATE-214.

Table 7: Adverse Reactions (>15%) in Patients Receiving YERVOY and Nivolumab in CHECKMATE-214

Adverse Reaction	YERVOY 1 mg/kg and Nivolumab n=547		Sunitinib n=535	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
General 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
Skin and Subcutaneous Tissue				
Rash[c]	39	3.7	25	1.1
Pruritus/generalized pruritus	33	0.5	11	0
Gastrointestinal				
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
Musculoskeletal and Connective Tissue				
Musculoskeletal pain[d]	37	4.0	40	2.6
Arthralgia	23	1.3	16	0
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal				
Cough/productive cough	28	0.2	25	0.4

Table 7: Adverse Reactions (>15%) in Patients Receiving YERVOY and Nivolumab in CHECKMATE-214

Adverse Reaction	YERVOY 1 mg/kg and Nivolumab n=547		Sunitinib n=535	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Dyspnea/exertional dyspnea	20	2.4	21	2.1
Metabolism and Nutrition				
Decreased appetite	21	1.8	29	0.9
Nervous System				
Headache	19	0.9	23	0.9
Endocrine				
Hypothyroidism	18	0.4	27	0.2

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.

Table 8 summarizes the laboratory abnormalities in CHECKMATE-214.

Table 8: Laboratory Abnormalities (>15%) Worsening from Baseline in Patients Receiving YERVOY and Nivolumab in CHECKMATE-214

Laboratory Abnormality	YERVOY 1 mg/kg and Nivolumab[a]		Sunitinib[a]	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
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
Hematology				
Anemia	43	3.0	64	9
Lymphopenia	36	5	63	14

[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 and YERVOY group (range: 490 to 538 patients) and sunitinib group (range: 485 to 523 patients).

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

MSI-H or dMMR Metastatic Colorectal Cancer

The safety of YERVOY with nivolumab was evaluated in 119 patients with previously treated MSI-H or dMMR mCRC in a single-arm cohort of CHECKMATE-142 *[see Clinical Studies (14.4)]*. All patients had received prior fluorouracil-based chemotherapy for metastatic disease; 69% had received prior treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan and 29% had received an anti-EGFR antibody. Patients received YERVOY 1 mg/kg and nivolumab 3 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle for 4 doses, then nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of exposure for YERVOY was 2.1 months.

Serious adverse reactions occurred in 47% of patients receiving YERVOY and nivolumab. The most frequent serious adverse reactions reported in ≥2% of patients were colitis/diarrhea, hepatic events, abdominal pain, acute kidney injury, pyrexia, and dehydration.

The most common adverse reactions (≥20%) in the YERVOY and nivolumab cohort were fatigue, diarrhea, pyrexia, musculoskeletal pain, abdominal pain, pruritus, nausea, rash, decreased appetite, and vomiting. Table 9 summarizes adverse reactions in CHECKMATE-142.

Table 9: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients (CHECKMATE-142)

Adverse Reaction	YERVOY and Nivolumab MSI-H/dMMR Cohort (n=119)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
General and Administration Site Conditions		
Fatigue[a]	49	6
Pyrexia	36	0
Edema[b]	7	0
Gastrointestinal		
Diarrhea	45	3.4
Abdominal pain[c]	30	5
Nausea	26	0.8
Vomiting	20	1.7
Constipation	15	0
Musculoskeletal and Connective Tissue		
Musculoskeletal pain[d]	36	3.4
Arthralgia	14	0.8
Skin and Subcutaneous Tissue		
Pruritus	28	1.7
Rash[e]	25	4.2
Dry Skin	11	0
Infections and Infestations		
Upper respiratory tract infection[f]	9	0

Table 9: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients (CHECKMATE-142)

Adverse Reaction	YERVOY and Nivolumab MSI-H/dMMR Cohort (n=119)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Metabolism and Nutrition		
Decreased appetite	20	1.7
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal		
Cough	19	0.8
Dyspnea	13	1.7
Nervous System		
Headache	17	1.7
Dizziness	11	0
Endocrine		
Hyperglycemia	6	1
Hypothyroidism	14	0.8
Hyperthyroidism	12	0
Investigations		
Weight decreased	10	0
Psychiatric		
Insomnia	13	0.8

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

[a] Includes asthenia.

[b] Includes peripheral edema and peripheral swelling.

[c] Includes upper abdominal pain, lower abdominal pain, and abdominal discomfort.

[d] Includes back pain, pain in extremity, myalgia, neck pain, and bone pain.

[e] Includes dermatitis, dermatitis acneiform, and rash described as maculo-papular, erythematous, and generalized.

[f] Includes nasopharyngitis and rhinitis.

Other clinically important adverse reactions reported in <10% of patients receiving YERVOY in CHECKMATE-142 were encephalitis (0.8%), necrotizing myositis (0.8%), and uveitis (0.8%).

Table 10 summarizes laboratory abnormalities in CHECKMATE-142.

Table 10: Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline[a] Occurring in ≥10% of Patients (CHECKMATE-142)

Laboratory Abnormality	YERVOY and Nivolumab MSI-H/dMMR Cohort (n=119)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hematology		
Anemia	42	9
Thrombocytopenia	26	0.9
Lymphopenia	25	6

Table 10: Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline[a] Occurring in ≥10% of Patients (CHECKMATE-142)

Laboratory Abnormality	YERVOY and Nivolumab MSI-H/dMMR Cohort (n=119)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Neutropenia	18	0
Chemistry		
Increased AST	40	12
Increased lipase	39	12
Increased amylase	36	3.4
Increased ALT	33	12
Increased alkaline phosphatase	28	5
Hyponatremia	26	5
Increased creatinine	25	3.6
Hyperkalemia	23	0.9
Increased bilirubin	21	5
Hypomagnesemia	18	0
Hypocalcemia	16	0
Hypokalemia	15	1.8

[a] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available. Number of evaluable patients ranges from 87 to 114 for nivolumab with YERVOY and from 62 to 71 for nivolumab.

Hepatocellular Carcinoma

The safety of YERVOY 3 mg/kg in combination with nivolumab 1 mg/kg was evaluated in a subgroup of 49 patients with HCC and Child-Pugh Class A cirrhosis who progressed on or were intolerant to sorafenib enrolled in Cohort 4 of CHECKMATE-040. YERVOY and nivolumab were administered every 3 weeks for four doses, followed by single-agent nivolumab 240 mg every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

During the YERVOY and nivolumab combination period, 33 of 49 (67%) patients received all four planned doses of YERVOY and nivolumab. During the entire treatment period, the median duration of exposure to YERVOY was 2.1 months (range: 0 to 4.5 months) and to nivolumab was 5.1 months (range: 0 to 35+ months). Forty-seven percent of patients were exposed to treatment for >6 months, and 35% of patients were exposed to treatment for >1 year. Serious adverse reactions occurred in 59% of patients. Treatment was discontinued in 29% of patients and delayed in 65% of patients for an adverse reaction.

Serious adverse reactions reported in ≥4% of patients were pyrexia, diarrhea, anemia, increased AST, adrenal insufficiency, ascites, esophageal varices hemorrhage, hyponatremia, increased blood bilirubin, and pneumonitis.

Table 11 summarizes the adverse reactions and Table 12 summarizes the laboratory abnormalities of YERVOY in combination with nivolumab in CHECKMATE-040.

Table 11: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients Receiving YERVOY in Combination with Nivolumab in Cohort 4 of CHECKMATE-040

Adverse Reaction	YERVOY and Nivolumab (n=49)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Skin and Subcutaneous Tissue		
Rash	53	8
Pruritus	53	4
Musculoskeletal and Connective Tissue		
Musculoskeletal pain	41	2
Arthralgia	10	0
Gastrointestinal		
Diarrhea	39	4
Abdominal pain	22	6
Nausea	20	0
Ascites	14	6
Constipation	14	0
Dry mouth	12	0
Dyspepsia	12	2
Vomiting	12	2
Stomatitis	10	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal		
Cough	37	0
Dyspnea	14	0
Pneumonitis	10	2
Metabolism and Nutrition		
Decreased appetite	35	2
General		
Fatigue	27	2
Pyrexia	27	0
Malaise	18	2
Edema	16	2
Influenza-like illness	14	0
Chills	10	0
Nervous System		
Headache	22	0
Dizziness	20	0
Endocrine		
Hypothyroidism	20	0
Adrenal insufficiency	18	4
Investigations		
Weight decreased	20	0
Psychiatric		
Insomnia	18	0

Table 11: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients Receiving YERVOY in Combination with Nivolumab in Cohort 4 of CHECKMATE-040

Adverse Reaction	YERVOY and Nivolumab (n=49)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Blood and Lymphatic System		
Anemia	10	4
Infections		
Influenza	10	2
Vascular		
Hypotension	10	0

Clinically important adverse reactions reported in <10% of patients receiving YERVOY with nivolumab were hyperglycemia (8%), colitis (4%), and increased blood creatine phosphokinase (2%).

Table 12: Select Laboratory Abnormalities (≥10%) Worsening from Baseline in Patients Receiving YERVOY in Combination with Nivolumab in Cohort 4 of CHECKMATE-040

Laboratory Abnormality	YERVOY and Nivolumab (n=47)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hematology		
Lymphopenia	53	13
Anemia	43	4.3
Neutropenia	43	9
Leukopenia	40	2.1
Thrombocytopenia	34	4.3
Chemistry		
Increased AST	66	40
Increased ALT	66	21
Increased bilirubin	55	11
Increased lipase	51	26
Hyponatremia	49	32
Hypocalcemia	47	0
Increased alkaline phosphatase	40	4.3
Increased amylase	38	15
Hypokalemia	26	2.1
Hyperkalemia	23	4.3
Increased creatinine	21	0
Hypomagnesemia	11	0

In patients who received YERVOY with nivolumab, virologic breakthrough occurred in 4 of 28 (14%) patients and 2 of 4 (50%) patients with active HBV or HCV at baseline, respectively. HBV virologic breakthrough was defined as at least a 1 log increase in HBV DNA for those patients with detectable HBV DNA at baseline. HCV virologic breakthrough was defined as a 1 log increase in HCV RNA from baseline.

First-line Treatment of Metastatic NSCLC: In Combination with Nivolumab

The safety of YERVOY in combination with nivolumab was evaluated in CHECKMATE-227, a randomized, multicenter, multi-cohort, open-label trial in patients with previously untreated metastatic or recurrent NSCLC with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations *[see Clinical Studies (14.6)]*. The trial excluded patients with untreated brain metastases, carcinomatous meningitis, active autoimmune disease, or medical conditions requiring systemic immunosuppression. Patients received YERVOY 1 mg/kg by intravenous infusion over 30 minutes every 6 weeks and nivolumab 3 mg/kg by intravenous infusion over 30 minutes every 2 weeks or platinum-doublet chemotherapy every 3 weeks for 4 cycles. The median duration of therapy in YERVOY and nivolumab-treated patients was 4.2 months (range: 1 day to 25.5 months): 39% of patients received YERVOY and nivolumab for >6 months and 23% of patients received YERVOY and nivolumab for >1 year. The population characteristics were: median age 64 years (range: 26 to 87); 48% were ≥65 years of age, 76% White, and 67% male. Baseline ECOG performance status was 0 (35%) or 1 (65%), 85% were former/current smokers, 11% had brain metastases, 28% had squamous histology and 72% had non-squamous histology.

Serious adverse reactions occurred in 58% of patients. YERVOY and nivolumab were discontinued for adverse reactions in 24% of patients and 53% had at least one dose withheld for an adverse reaction.

The most frequent (≥2%) serious adverse reactions were pneumonia, diarrhea/colitis, pneumonitis, hepatitis, pulmonary embolism, adrenal insufficiency, and hypophysitis. Fatal adverse reactions occurred in 1.7% of patients; these included events of pneumonitis (4 patients), myocarditis, acute kidney injury, shock, hyperglycemia, multi-system organ failure, and renal failure. The most common (≥20%) adverse reactions were fatigue, rash, decreased appetite, musculoskeletal pain, diarrhea/colitis, dyspnea, cough, hepatitis, nausea, and pruritus.

Tables 13 and 14 summarize selected adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, in CHECKMATE-227.

Table 13: Adverse Reactions in ≥10% of Patients Receiving YERVOY and Nivolumab - CHECKMATE-227

Adverse Reaction	YERVOY and Nivolumab (n=576)		Platinum-doublet Chemotherapy (n=570)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
General				
Fatigue[a]	44	6	42	4.4
Pyrexia	18	0.5	11	0.4
Edema[b]	14	0.2	12	0.5
Skin and Subcutaneous Tissue				
Rash[c]	34	4.7	10	0.4

Table 13: Adverse Reactions in ≥10% of Patients Receiving YERVOY and Nivolumab - CHECKMATE-227

Adverse Reaction	YERVOY and Nivolumab (n=576)		Platinum-doublet Chemotherapy (n=570)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Pruritus[d]	21	0.5	3.3	0
Metabolism and Nutrition				
Decreased appetite	31	2.3	26	1.4
Musculoskeletal and Connective Tissue				
Musculoskeletal pain[e]	27	1.9	16	0.7
Arthralgia	13	0.9	2.5	0.2
Gastrointestinal				
Diarrhea/colitis[f]	26	3.6	16	0.9
Nausea	21	1.0	42	2.5
Constipation	18	0.3	27	0.5
Vomiting	13	1.0	18	2.3
Abdominal pain[g]	10	0.2	9	0.7
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal				
Dyspnea[h]	26	4.3	16	2.1
Cough[i]	23	0.2	13	0
Hepatobiliary				
Hepatitis[j]	21	9	10	1.2
Endocrine				
Hypothyroidism[k]	16	0.5	1.2	0
Hyperthyroidism[l]	10	0	0.5	0
Infections and Infestations				
Pneumonia[m]	13	7	8	4.0
Nervous System				
Headache	11	0.5	6	0

[a] Includes fatigue and asthenia.

[b] Includes eyelid edema, face edema, generalized edema, localized edema, edema, edema peripheral, and periorbital edema.

[c] Includes autoimmune dermatitis, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis allergic, dermatitis atopic, dermatitis bullous, dermatitis contact, dermatitis exfoliative, dermatitis psoriasiform, granulomatous dermatitis, rash

generalized, drug eruption, dyshidrotic eczema, eczema, exfoliative rash, nodular rash, rash, rash erythematous, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, toxic skin eruption.

[d] Includes pruritus and pruritus generalized.

[e] Includes back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, musculoskeletal pain, myalgia, and pain in extremity.

[f] Includes colitis, colitis microscopic, colitis ulcerative, diarrhea, enteritis infectious, enterocolitis, enterocolitis infectious, and enterocolitis viral.

[g] Includes abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and abdominal tenderness.

[h] Includes dyspnea and dyspnea exertional.

[i] Includes cough and productive cough.

[j] Includes alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, autoimmune hepatitis, blood bilirubin increased, hepatic enzyme increased, hepatic failure, hepatic function abnormal, hepatitis, hepatitis E, hepatocellular injury, hepatotoxicity, hyperbilirubinemia, immune-mediated hepatitis, liver function test abnormal, liver function test increased, transaminases increased.

[k] Includes autoimmune thyroiditis, blood thyroid stimulating hormone increased, hypothyroidism, primary hypothyroidism, thyroiditis, and tri-iodothyronine free decreased.

[l] Contains blood thyroid stimulating hormone decreased, hyperthyroidism, and tri-iodothyronine free increased.

[m] Includes lower respiratory tract infection, lower respiratory tract infection bacterial, lung infection, pneumonia, pneumonia adenoviral, pneumonia aspiration, pneumonia bacterial, pneumonia klebsiella, pneumonia influenzal, pneumonia viral, atypical pneumonia, organizing pneumonia.

Other clinically important adverse reactions in CHECKMATE-227 were:

Skin and Subcutaneous Tissue: urticaria, alopecia, erythema multiforme, vitiligo

Gastrointestinal: stomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoskeletal and Connective Tissue: arthritis, polymyalgia rheumatica, rhabdomyolysis

Nervous System: peripheral neuropathy, autoimmune encephalitis

Blood and Lymphatic System: eosinophilia

Eye Disorders: blurred vision, uveitis

Cardiac: atrial fibrillation, myocarditis

Table 14: Laboratory Values Worsening from Baseline[a] Occurring in ≥20% of Patients on YERVOY and Nivolumab - CHECKMATE-227

Laboratory Abnormality	YERVOY and Nivolumab		Platinum-doublet Chemotherapy	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Hematology				
Anemia	46	3.6	78	14
Lymphopenia	46	5	60	15
Chemistry				
Hyponatremia	41	12	26	4.9
Increased AST	39	5	26	0.4
Increased ALT	36	7	27	0.7

Table 14: Laboratory Values Worsening from Baseline[a] Occurring in ≥20% of Patients on YERVOY and Nivolumab - CHECKMATE-227

Laboratory Abnormality	YERVOY and Nivolumab		Platinum-doublet Chemotherapy	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Increased lipase	35	14	14	3.4
Increased alkaline phosphatase	34	3.8	20	0.2
Increased amylase	28	9	18	1.9
Hypocalcemia	28	1.7	17	1.3
Hyperkalemia	27	3.4	22	0.4
Increased creatinine	22	0.9	17	0.2

[a] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: YERVOY and nivolumab group (range: 494 to 556 patients) and chemotherapy group (range: 469 to 542 patients).

First-line Treatment of Metastatic or Recurrent NSCLC: In Combination with Nivolumab and Platinum-Doublet Chemotherapy

The safety of YERVOY in combination with nivolumab and platinum-doublet chemotherapy was evaluated in CHECKMATE-9LA *[see Clinical Studies (14.6)]*. Patients received either YERVOY 1 mg/kg administered every 6 weeks in combination with nivolumab 360 mg administered every 3 weeks and platinum-doublet chemotherapy administered every 3 weeks for 2 cycles; or platinum-doublet chemotherapy administered every 3 weeks for 4 cycles. The median duration of therapy in YERVOY in combination with nivolumab and platinum-doublet chemotherapy was 6 months (range: 1 day to 19 months): 50% of patients received YERVOY and nivolumab for >6 months and 13% of patients received YERVOY and nivolumab for >1 year.

Serious adverse reactions occurred in 57% of patients who were treated with YERVOY in combination with nivolumab and platinum-doublet chemotherapy. The most frequent (>2%) serious adverse reactions were pneumonia, diarrhea, febrile neutropenia, anemia, acute kidney injury, musculoskeletal pain, dyspnea, pneumonitis, and respiratory failure. Fatal adverse reactions occurred in 7 (2%) patients, and included hepatic toxicity, acute renal failure, sepsis, pneumonitis, diarrhea with hypokalemia, and massive hemoptysis in the setting of thrombocytopenia.

Study therapy with YERVOY in combination with nivolumab and platinum-doublet chemotherapy was permanently discontinued for adverse reactions in 24% of patients and 56% had at least one treatment withheld for an adverse reaction. The most common (>20%) adverse reactions were fatigue, musculoskeletal pain, nausea, diarrhea, rash, decreased appetite, constipation, and pruritus.

Tables 15 and 16 summarize selected adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, in CHECKMATE-9LA.

Table 15: Adverse Reactions in >10% of Patients Receiving YERVOY and Nivolumab and Platinum-Doublet Chemotherapy - CHECKMATE-9LA

Adverse Reaction	YERVOY and Nivolumab and Platinum-Doublet Chemotherapy (n=358)		Platinum-Doublet Chemotherapy (n=349)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
General				
Fatigue[a]	49	5	40	4.9
Pyrexia	14	0.6	10	0.6
Musculoskeletal and Connective Tissue				
Musculoskeletal pain[b]	39	4.5	27	2.0
Gastrointestinal				
Nausea	32	1.7	41	0.9
Diarrhea[c]	31	6	18	1.7
Constipation	21	0.6	23	0.6
Vomiting	18	2.0	17	1.4
Abdominal pain[d]	12	0.6	11	0.9
Skin and Subcutaneous Tissue				
Rash[e]	30	4.7	10	0.3
Pruritus[f]	21	0.8	2.9	0
Alopecia	11	0.8	10	0.6
Metabolism and Nutrition				
Decreased appetite	28	2.0	22	1.7
Respiratory, Thoracic and Mediastinal				
Cough[g]	19	0.6	15	0.9
Dyspnea[h]	18	4.7	14	3.2
Endocrine				
Hypothyroidism[i]	19	0.3	3.4	0
Nervous System				
Headache	11	0.6	7	0
Dizziness[j]	11	0.6	6	0

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

[a] Includes fatigue and asthenia

[b] Includes myalgia, back pain, pain in extremity, musculoskeletal pain, bone pain, flank pain, muscle spasms, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal disorder, osteitis, musculoskeletal stiffness, non-cardiac chest pain, arthralgia, arthritis, arthropathy, joint effusion, psoriatic arthropathy, synovitis

[c] Includes colitis, ulcerative colitis, diarrhea, and enterocolitis

[d] Includes abdominal discomfort, abdominal pain, lower abdominal pain, upper abdominal pain, and gastrointestinal pain

[e] Includes acne, dermatitis, acneiform dermatitis, allergic dermatitis, atopic dermatitis, bullous dermatitis, generalized exfoliative dermatitis, eczema, keratoderma blenorrhagica, palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, rash, erythematous rash, generalized rash, macular rash, maculo-papular rash, morbilliform rash, papular rash, pruritic rash, skin exfoliation, skin reaction, skin toxicity, Stevens-Johnson syndrome, urticaria

[f] Includes pruritus and generalized pruritus

[g] Includes cough, productive cough, and upper-airway cough syndrome

[h] Includes dyspnea, dyspnea at rest, and exertional dyspnea

[i] Includes autoimmune thyroiditis, increased blood thyroid stimulating hormone, hypothyroidism, thyroiditis, and decreased free tri-iodothyronine

[j] Includes dizziness, vertigo and positional vertigo

Table 16: Laboratory Values Worsening from Baseline[a] Occurring in >20% of Patients on YERVOY and Nivolumab and Platinum-Doublet Chemotherapy - CHECKMATE-9LA

Laboratory Abnormality	YERVOY and Nivolumab and Platinum-Doublet Chemotherapy		Platinum-Doublet Chemotherapy	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Hematology				
Anemia	70	9	74	16
Lymphopenia	41	6	40	11
Neutropenia	40	15	42	15
Leukopenia	36	10	40	9
Thrombocytopenia	23	4.3	24	5
Chemistry				
Hyperglycemia	45	7	42	2.6
Hyponatremia	37	10	27	7
Increased ALT	34	4.3	24	1.2
Increased lipase	31	12	10	2.2
Increased alkaline phosphatase	31	1.2	26	0.3
Increased amylase	30	7	19	1.3
Increased AST	30	3.5	22	0.3
Hypomagnesemia	29	1.2	33	0.6
Hypocalcemia	26	1.4	22	1.8
Increased creatinine	26	1.2	23	0.6
Hyperkalemia	22	1.7	21	2.1

[a] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: YERVOY and nivolumab and platinum-doublet chemotherapy group (range: 197 to 347 patients) and platinum-doublet chemotherapy group (range: 191 to 335 patients).

First-line Treatment of Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma: In Combination with Nivolumab

The safety of YERVOY in combination with nivolumab was evaluated in CHECKMATE-743, a randomized, open-label trial in patients with previously untreated unresectable malignant pleural mesothelioma *[see Clinical Studies (14.7)]*. Patients received either YERVOY 1 mg/kg over 30 minutes by intravenous infusion every 6 weeks and nivolumab 3 mg/kg over 30 minutes by intravenous infusion every 2 weeks for up to 2 years; or platinum-doublet chemotherapy for up to 6 cycles. The median duration of therapy in YERVOY and nivolumab-treated patients was 5.6 months (range: 0 to 26.2 months); 48% of patients received YERVOY and nivolumab for >6 months and 24% of patients received YERVOY and nivolumab for >1 year.

Serious adverse reactions occurred in 54% of patients who were treated with YERVOY in combination with nivolumab. The most frequent (≥2%) serious adverse reactions were pneumonia, pyrexia, diarrhea, pneumonitis, pleural effusion, dyspnea, acute kidney injury, infusion-related reaction, musculoskeletal pain, and pulmonary embolism. Fatal adverse reactions occurred in 4 (1.3%) patients and included pneumonitis, acute heart failure, sepsis, and encephalitis.

Both YERVOY and nivolumab were permanently discontinued due to adverse reactions in 23% of patients and 52% had at least one dose withheld due to an adverse reaction. An additional 4.7% of patients permanently discontinued YERVOY alone due to adverse reactions.

The most common (≥20%) adverse reactions were fatigue, musculoskeletal pain, rash, diarrhea, dyspnea, nausea, decreased appetite, cough, and pruritus.

Tables 17 and 18 summarize adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, in CHECKMATE-743.

Table 17: Adverse Reactions in ≥10% of Patients Receiving YERVOY and Nivolumab - CHECKMATE-743

Adverse Reaction	YERVOY and Nivolumab (n=300)		Chemotherapy (n=284)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
General				
Fatigue[a]	43	4.3	45	6
Pyrexia[b]	18	1.3	4.6	0.7
Edema[c]	17	0	8	0
Musculoskeletal and Connective Tissue				
Musculoskeletal pain[d]	38	3.3	17	1.1
Arthralgia	13	1.0	1.1	0
Skin and Subcutaneous Tissue				
Rash[e]	34	2.7	11	0.4
Pruritus[f]	21	1.0	1.4	0
Gastrointestinal				
Diarrhea[g]	32	6	12	1.1
Nausea	24	0.7	43	2.5
Constipation	19	0.3	30	0.7
Abdominal pain[h]	15	1	10	0.7
Vomiting	14	0	18	2.1
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal				
Dyspnea[i]	27	2.3	16	3.2
Cough[j]	23	0.7	9	0
Metabolism and Nutrition				
Decreased appetite	24	1.0	25	1.4
Endocrine				
Hypothyroidism[k]	15	0	1.4	0
Infections and Infestations				
Upper respiratory tract infection[l]	12	0.3	7	0
Pneumonia[m]	10	4.0	4.2	2.1

[a] Includes fatigue and asthenia.

[b] Includes pyrexia and tumor-associated fever.

[c] Includes edema, generalized edema, peripheral edema, and peripheral swelling.

[d] Includes musculoskeletal pain, back pain, bone pain, flank pain, involuntary muscle contractions, muscle spasms, muscle twitching, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal stiffness, myalgia, neck pain, non-cardiac chest pain, pain in extremity, polymyalgia rheumatica, and spinal pain.

[e] Includes rash, acne, acneiform dermatitis, allergic dermatitis, atopic dermatitis, autoimmune dermatitis, bullous dermatitis, contact dermatitis, dermatitis, drug eruption, dyshidrotic eczema, eczema, erythematous rash, exfoliative rash, generalized exfoliative dermatitis, generalized rash, granulomatous dermatitis, keratoderma blenorrhagica,

macular rash, maculopapular rash, morbilliform rash, nodular rash, papular rash, psoriasiform dermatitis, pruritic rash, pustular rash, skin exfoliation, skin reaction, skin toxicity, Stevens-Johnson syndrome, toxic skin eruption, and urticaria.

[f] Includes pruritus, allergic pruritus, and generalized pruritus.

[g] Includes diarrhea, colitis, enteritis, infectious enteritis, enterocolitis, infectious enterocolitis, microscopic colitis, ulcerative colitis, and viral enterocolitis.

[h] Includes abdominal pain, abdominal discomfort, abdominal tenderness, gastrointestinal pain, lower abdominal pain, and upper abdominal pain.

[i] Includes dyspnea, dyspnea at rest, and exertional dyspnea.

[j] Includes cough, productive cough, and upper-airway cough syndrome.

[k] Includes hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, decreased free tri-iodothyronine, increased blood thyroid stimulating hormone, primary hypothyroidism, thyroiditis, and autoimmune hypothyroidism.

[l] Includes upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, pharyngitis, and rhinitis.

[m] Includes pneumonia, lower respiratory tract infection, lung infection, aspiration pneumonia, and Pneumocystis jirovecii pneumonia.

Table 18: Laboratory Values Worsening from Baseline[a] Occurring in ≥20% of Patients on YERVOY and Nivolumab - CHECKMATE-743

Laboratory Abnormality	YERVOY and Nivolumab		Chemotherapy	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Chemistry				
Hyperglycemia	53	3.7	34	1.1
Increased AST	38	7	17	0
Increased ALT	37	7	15	0.4
Increased lipase	34	13	9	0.8
Hyponatremia	32	8	21	2.9
Increased alkaline phosphatase	31	3.1	12	0
Hyperkalemia	30	4.1	16	0.7
Hypocalcemia	28	0	16	0
Increased amylase	26	5	13	0.9
Increased creatinine	20	0.3	20	0.4
Hematology				
Lymphopenia	43	8	57	14
Anemia	43	2.4	75	15

[a] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: YERVOY and nivolumab group (range: 109 to 297 patients) and chemotherapy group (range: 90 to 276 patients).

6.2 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 in the studies described below with the incidences of antibodies to 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 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 developed anti-ipilimumab antibodies and 7 (4.5%) of 156 patients receiving placebo for the adjuvant treatment of melanoma tested positive for anti-ipilimumab antibodies 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 anti-ipilimumab antibodies.

Of the 499 patients evaluable for anti-ipilimumab antibodies in CHECKMATE-214 and CHECKMATE-142, 27 (5.4%) were positive for anti-ipilimumab antibodies; there were no patients with neutralizing antibodies against ipilimumab. There was no evidence of increased incidence of infusion reactions to YERVOY in patients with anti-ipilimumab antibodies.

Of 483 patients evaluable for anti-ipilimumab antibodies in CHECKMATE-227 Part 1, 8.5% were positive for treatment-emergent anti-ipilimumab antibodies. No patients had neutralizing antibodies against ipilimumab. In Part 1 of the same study, of 491 patients evaluable for anti-nivolumab antibodies, 36.7% were positive for anti-nivolumab antibodies and 1.4% had neutralizing antibodies against nivolumab.

Of 305 patients evaluable for anti-ipilimumab antibodies in CHECKMATE-9LA, 8% were positive for anti-ipilimumab antibodies and 1.6% were positive for anti-ipilimumab neutralizing antibodies. There was no evidence of increased incidence of infusion reactions to YERVOY in patients with anti-ipilimumab antibodies. Of 308 patients evaluable for anti-nivolumab antibodies in CHECKMATE-9LA, 34% were positive for anti-nivolumab antibodies and 2.6% had neutralizing antibodies against nivolumab.

Of 271 patients evaluable for anti-ipilimumab antibodies in CHECKMATE-743, 13.7% were positive for anti-ipilimumab antibodies and 0.4% were positive for anti-ipilimumab neutralizing antibodies. Of 269 patients evaluable for anti-nivolumab antibodies in CHECKMATE-743, 25.7% were positive for anti-nivolumab antibodies and 0.7% had neutralizing antibodies against nivolumab.

6.3 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.

Blood and lymphatic system disorders: hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

Immune System: graft-versus-host disease, solid organ transplant rejection

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, YERVOY can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There is insufficient human data for YERVOY exposure in pregnant women. 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. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Report pregnancies to Bristol-Myers Squibb at 1-844-593-7869.

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.

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 humans exposure based on area under the curve at a dose of 3 mg/kg). One female infant monkey had unilateral renal agenesis of the left kidney and ureter, and 1 male infant monkey had an imperforate urethra with associated urinary obstruction and subcutaneous scrotal edema.

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

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of YERVOY in human milk or its effects on the breastfed child or milk production. In monkeys, ipilimumab was present in milk *(see Data)*. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with YERVOY and for 3 months following the last 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

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating YERVOY *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

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.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of YERVOY have been established in pediatric patients 12 years and older for the treatment of unresectable or metastatic melanoma or for the treatment of MSI-H or dMMR mCRC that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan. 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 doses of 3 mg/kg and 1 mg/kg in the pediatric and adult populations are comparable. In addition, the tumor biology and course of advanced melanoma and MSI-H or dMMR mCRC are sufficiently similar in adults and pediatric patients 12 years and older to allow extrapolation of data from adults to pediatric patients.

The safety and effectiveness for pediatric patients 12 years and older have not been established for the adjuvant treatment of melanoma or for the treatment of renal cell carcinoma. In addition, the safety and effectiveness have not been established with YERVOY for any indication in pediatric patients less than 12 years of age.

YERVOY was evaluated in a total of 45 pediatric patients across two clinical trials. In a dose-finding trial (NCT01445379), 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 also evaluated in an open-label, single-arm trial (NCT01696045) in 12 pediatric patients ≥12 years old (range 12 to 16 years) with previously treated or untreated, unresectable Stage 3 or 4 malignant melanoma. Of the 17 patients ≥12 years of age with melanoma treated with

YERVOY across both studies, 2 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. No new safety signals were observed in pediatric patients in these two studies.

8.5 Geriatric Use

Of the 511 patients treated with YERVOY in Study MDX010-20 (unresectable or metastatic melanoma), 28% were 65 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

Study CA184-029 (adjuvant treatment of melanoma) and CHECKMATE-142 (metastatic colorectal cancer) 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 YERVOY 1 mg/kg with nivolumab in CHECKMATE-214 (renal cell carcinoma), 38% were 65 years or older and 8% were 75 years or older. No overall difference in safety was observed between these patients and younger patients. In geriatric patients with intermediate or poor risk, no overall difference in effectiveness was observed.

Of the 49 patients who received YERVOY 3 mg/kg with nivolumab in Cohort 4 of CHECKMATE-040 (hepatocellular carcinoma), 29% were between 65 years and 74 years of age and 8% were 75 years or older. Clinical studies of YERVOY in combination with nivolumab did not include sufficient numbers of patients with hepatocellular carcinoma aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients.

Of the 576 patients randomized to YERVOY 1 mg/kg every 6 weeks with nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks in CHECKMATE-227 (NSCLC), 48% were 65 years or older and 10% were 75 years or older. No overall difference in safety was reported between older patients and younger patients; however, there was a higher discontinuation rate due to adverse reactions in patients aged 75 years or older (29%) relative to all patients who received YERVOY with nivolumab (18%). Of the 396 patients in the primary efficacy population (PD-L1 ≥1%) randomized to YERVOY 1 mg/kg every 6 weeks with nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks with in CHECKMATE-227, the hazard ratio for overall survival was 0.70 (95% CI: 0.55, 0.89) in the 199 patients younger than 65 years compared to 0.91 (95% CI: 0.72, 1.15) in the 197 patients 65 years or older *[see Clinical Studies (14.6)]*.

Of the 361 patients randomized to YERVOY 1 mg/kg every 6 weeks in combination with nivolumab 360 mg every 3 weeks and platinum-doublet chemotherapy every 3 weeks (for 2 cycles) in CHECKMATE-9LA (NSCLC), 51% were 65 years or older and 10% were 75 years or older. No overall difference in safety was reported between older patients and younger patients; however, there was a higher discontinuation rate due to adverse reactions in patients aged 75 years or older (43%) relative to all patients who received YERVOY with nivolumab and chemotherapy (24%). For patients aged 75 years or older who received chemotherapy only, the discontinuation rate due

to adverse reactions was 16% relative to all patients who had a discontinuation rate of 13%. Based on an updated analysis for overall survival, of the 361 patients randomized to YERVOY in combination with nivolumab and platinum-doublet chemotherapy in CHECKMATE-9LA, the hazard ratio for overall survival was 0.61 (95% CI: 0.47, 0.80) in the 176 patients younger than 65 years compared to 0.73 (95% CI: 0.56, 0.95) in the 185 patients 65 years or older.

Of the 303 patients randomized to YERVOY 1 mg/kg every 6 weeks in combination with nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks in CHECKMATE-743 (malignant pleural mesothelioma), 77% were 65 years old or older and 26% were 75 years or older. No overall difference in safety was reported between older patients and younger patients; however, there were higher rates of serious adverse reactions and discontinuation rate due to adverse reactions in patients aged 75 years or older (68% and 35%, respectively) relative to all patients who received YERVOY with nivolumab (54% and 28%, respectively). For patients aged 75 years or older who received chemotherapy, the rate of serious adverse reactions was 34% and discontinuation due to adverse reactions was 26% relative to 28% and 19% respectively for all patients. The hazard ratio for overall survival was 0.76 (95% CI: 0.52, 1.11) in the 71 patients younger than 65 years compared to 0.74 (95% CI: 0.59, 0.93) in the 232 patients 65 years or older randomized to YERVOY in combination with nivolumab.

11 DESCRIPTION

Ipilimumab is a human cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4)-blocking antibody. Ipilimumab is a recombinant IgG1 kappa immunoglobulin with an approximate molecular weight of 148 kDa. Ipilimumab is produced in mammalian (Chinese hamster ovary) cell culture.

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

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics (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 mg/kg 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 minimum concentration (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.

Elimination

The mean (percent coefficient of variation) terminal half-life ($t_{1/2}$) was 15.4 days (34%) and then mean (percent coefficient of variation) clearance (CL) was 16.8 mL/h (38%).

The CL of ipilimumab was unchanged in presence of anti-ipilimumab antibodies.

Specific Populations

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 (glomerular filtration rate ≥15 mL/min/1.73 m^2), mild hepatic impairment (total bilirubin [TB] >1 to 1.5 times the upper limit of normal [ULN] or AST > ULN), previous cancer therapy, and baseline lactate dehydrogenase (LDH) levels. The effect of race was not examined due to limited data available in non-White racial groups. YERVOY has not been studied in patients with moderate (TB > 1.5 to 3 times ULN and any AST) or severe (TB >3 times ULN and any AST) hepatic impairment.

Pediatric Patients: Based on a population PK analysis using available pooled data from 565 patients from four adult studies (n=521) and two 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.

Drug Interaction Studies

Ipilimumab with Nivolumab

When YERVOY 1 mg/kg was administered with nivolumab 3 mg/kg every 3 weeks, the CL of ipilimumab was unchanged compared to when YERVOY was administered alone.

When YERVOY 1 mg/kg every 6 weeks was administered in combination with nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks, the CL of ipilimumab increased by 30% compared to YERVOY administered alone and the CL of nivolumab was unchanged compared to nivolumab administered alone.

When YERVOY 1 mg/kg every 6 weeks was administered in combination with nivolumab 360 mg every 3 weeks and chemotherapy, the CL of ipilimumab increased by 22% compared to YERVOY administered alone and the CL of nivolumab was unchanged compared to nivolumab administered alone.

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 efficacy of YERVOY were investigated in a Study MDX010-20, a randomized (3:1:1), double-blind, double-dummy trial (NCT00094653) that included patients with unresectable or metastatic melanoma previously treated with one or more of the following: aldesleukin, dacarbazine, temozolomide, fotemustine, or carboplatin. 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. Patients were randomized to YERVOY administered at a dose of 3 mg/kg as an intravenous infusion every 3 weeks for 4 doses with an investigational peptide vaccine with incomplete Freund's adjuvant - gp100 administered at a dose of 2 mg peptide by deep subcutaneous injection every 3 weeks for 4 doses; gp100 administered at a dose of 2 mg by deep subcutaneous injection every 3 weeks for 4 doses as a single agent with a placebo; or YERVOY administered at a dose of 3 mg/kg by intravenous infusion every 3 weeks for 4 doses with a placebo. The major efficacy outcome measure was overall survival (OS) in the YERVOY and gp100 arm compared to that in the single-agent gp100 arm. Secondary efficacy outcome measures were OS in the YERVOY and gp100 arm compared to the YERVOY arm, OS in the YERVOY arm compared to the gp100 arm, best overall response rate (BORR) as assessed by the investigator at week 24 between each of the trial arms, and duration of response. 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.

A total of 676 patients were randomized, 403 to YERVOY and gp100 arm, 137 to YERVOY single agent arm and 136 to gp100 single agent arm. Of the randomized patients, 61%, 59%, and 54% in the YERVOY and gp100, YERVOY, and gp100 arms, respectively, were male. Twenty-nine percent were ≥65 years of age, the median age was 57 years, 71% had M1c stage, 12% had a history of previously treated brain metastasis, 98% had ECOG performance status of 0 and 1, 23% had received aldesleukin, and 38% had elevated LDH level. Sixty-one percent of patients randomized to either YERVOY-containing arm received all 4 planned doses. The median duration of follow-up was 8.9 months.

The efficacy results are shown in Table 19 and Figure 1.

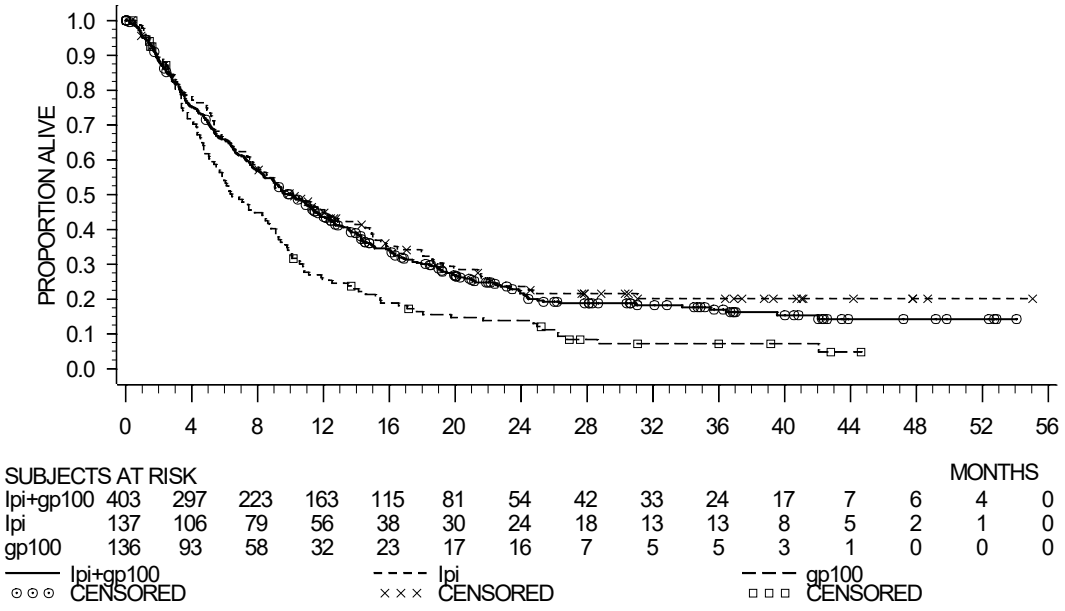
Table 19: Efficacy Results for Study MDX010-20

	YERVOY 3 mg/kg n=137	YERVOY 3 mg/kg and gp100 n=403	gp100 n=136
Overall Survival			
Median in months (95% CI)	10 (8.0, 13.8)	10 (8.5, 11.5)	6 (5.5, 8.7)
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)	
Best Overall Response Rate (BORR) (95% CI)	10.9% (6.3%, 17.4%)	5.7% (3.7%, 8.4%)	1.5% (0.2%, 5.2%)
Median duration of response in months	NR[b]	11.5	NR[b]

[a] Not adjusted for multiple comparisons

[b] Not reached

Figure 1: Kaplan Meier Curves for Overall Survival in Study MDX010-20



14.2 Adjuvant Treatment of Melanoma

The efficacy of YERVOY for the adjuvant treatment of melanoma was evaluated in Study 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. 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. 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. 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 (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%).

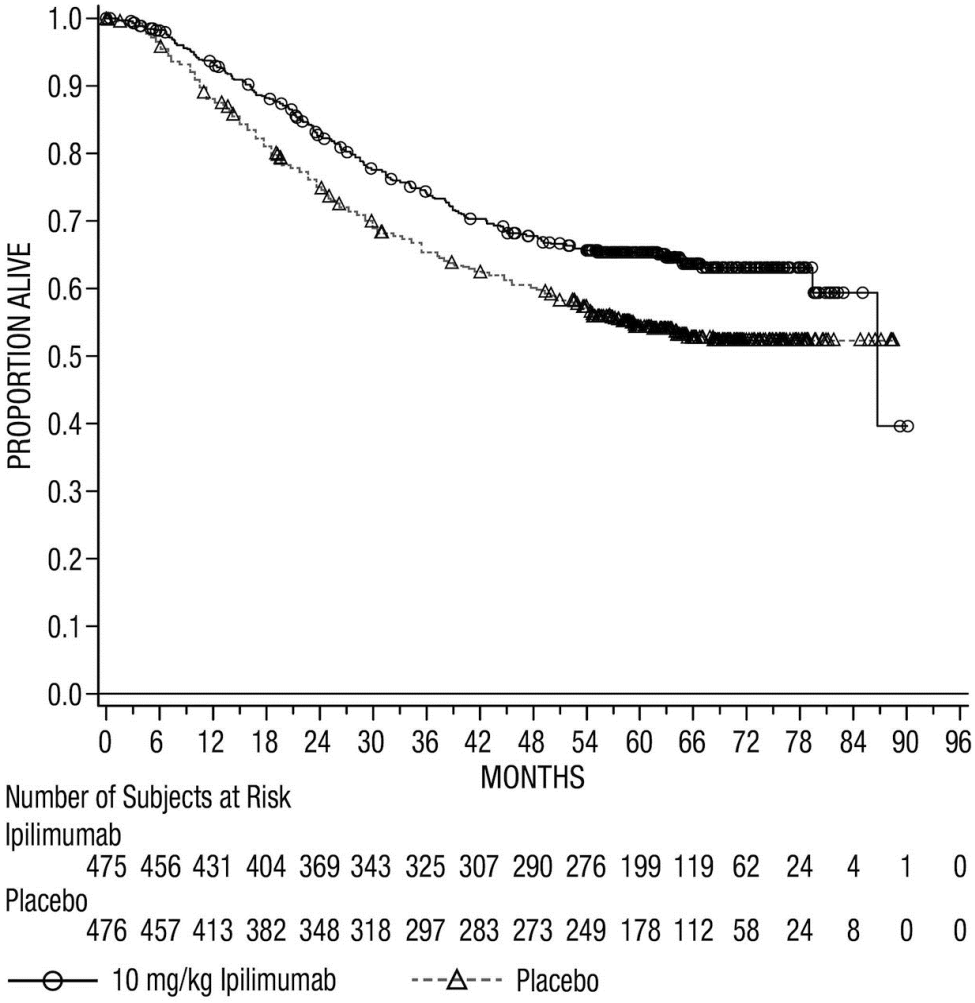
The efficacy results are in Table 20 and Figure 2.

Table 20: Efficacy Results for Study CA184-029

	YERVOY 10 mg/kg n=475	**Placebo n=476**
Recurrence-Free Survival		
Number of events	234 (49%)	294 (62%)
Recurrence	220	289
Death	14	5
Median in months (95% CI)	26 (19, 39)	17 (13, 22)
Hazard ratio (95% CI)	0.75 (0.64, 0.90)	
p-value (stratified log-rank[a])	p<0.002	
Overall Survival		
Number of deaths	162 (34%)	214 (45%)
Hazard ratio (95% CI)	0.72 (0.58, 0.88)	
p-value (stratified log-rank[a])	p<0.002	

[a] Stratified by disease stage.

Figure 2: Kaplan-Meier Curves for Overall Survival in Study CA184-029



14.3 Advanced Renal Cell Carcinoma

The efficacy of YERVOY with nivolumab was evaluated in CHECKMATE-214 (NCT02231749), 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 randomized to nivolumab 3 mg/kg and YERVOY 1 mg/kg administered intravenously every 3 weeks for 4 doses followed by nivolumab 3 mg/kg every two weeks or to sunitinib administered orally 50 mg daily for the first 4 weeks of each 6-week cycle. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity. Patients were stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) prognostic score and region. The major efficacy outcome measures were OS, PFS (IRRC-assessed), and confirmed ORR (IRRC-assessed) in intermediate/poor risk patients. Intermediate/poor risk patients had at least 1 or more of 6 prognostic risk factors as per the IMDC criteria: less than one year from time of initial RCC diagnosis to randomization, Karnofsky performance status (KPS)

<80%, hemoglobin less than the lower limit of normal, corrected calcium >10 mg/dL, platelet count > ULN, and absolute neutrophil count > ULN.

A total of 847 patients were randomized, 425 to YERVOY with nivolumab and 422 to sunitinib. 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.

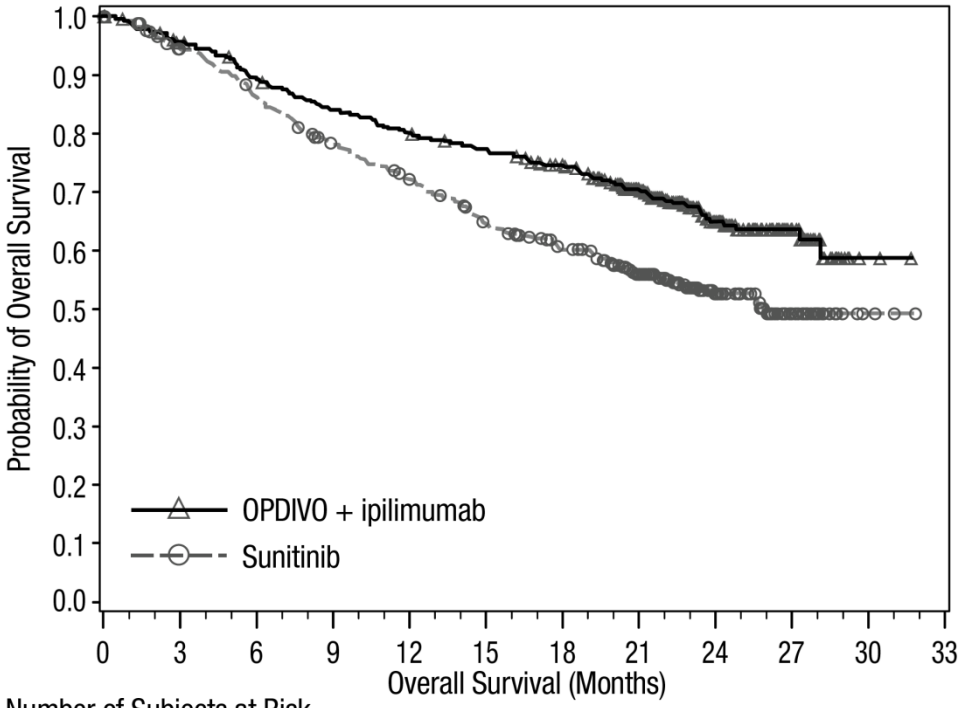
Efficacy results from CHECKMATE-214 are presented in Table 21 and Figure 3. In intermediate/poor risk patients, the trial demonstrated statistically significant improvement in OS and ORR for patients randomized to YERVOY and nivolumab arm as compared with sunitinib arm. OS benefit was observed regardless of PD-L1 expression level. The trial did not demonstrate a statistically significant improvement in PFS.

Table 21: Efficacy Results for CHECKMATE-214

Efficacy Parameter	**Intermediate/Poor-Risk**	
	YERVOY 1 mg/kg and Nivolumab n=425	**Sunitinib n=422**
Overall Survival		
Number of deaths	140 (32.9%)	188 (44.5%)
Median in 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%)
Complete Response	40 (9.4%)	5 (1.2%)
Partial Response	137 (32.2%)	107 (25.4%)
Median duration of response in months (95% CI)	NE (21.8, NE)	18.2 (14.8, NE)
p-value[d,e]	<0.0001	
Progression-free Survival		
Number of events (progression or death)	228 (53.6%)	228 (54.0%)
Median in months	11.6	8.4
Hazard ratio (99.1% CI)[a]	0.82 (0.64, 1.05)	
p-value[b]	NS[f]	

[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: Kaplan-Meier Curves for Overall Survival (Intermediate/Poor Risk Population) in CHECKMATE-214



Number of Subjects at Risk

OPDIVO + 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

CHECKMATE-214 also randomized 249 favorable risk patients as per IMDC criteria to nivolumab and 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 and YERVOY compared to sunitinib has a hazard ratio of 1.45 (95% CI: 0.75, 2.81). The efficacy of nivolumab and YERVOY in previously untreated renal cell carcinoma with favorable risk disease has not been established.

14.4 Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer

The efficacy of YERVOY with nivolumab was evaluated in CHECKMATE-142 (NCT02060188), a multicenter, non-randomized, multiple parallel-cohort, open-label study conducted in patients with locally determined dMMR or MSI-H mCRC who had disease progression during or after prior treatment with fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, or irinotecan-based chemotherapy. Key eligibility criteria were at least one prior line of treatment for metastatic disease, ECOG PS 0 or 1, and absence of the following: active brain metastases, active autoimmune disease, or medical conditions requiring systemic immunosuppression. Patients enrolled in the YERVOY and nivolumab MSI-H or dMMR mCRC cohort received YERVOY 1 mg/kg and nivolumab 3 mg/kg intravenously every 3 weeks for 4 doses, followed by nivolumab 3 mg/kg intravenously as a single

agent every 2 weeks. Efficacy outcome measures were overall response rate (ORR) as assessed by Blinded Independent Central Review (BICR) using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) and duration of response (DOR). Tumor assessments were conducted every 6 weeks for the first 24 weeks and every 12 weeks thereafter.

A total of 119 patients were enrolled in the YERVOY and nivolumab cohort. The median age was 58 years (range: 21 to 88), with 32% ≥65 years of age and 9% ≥75 years of age; 59% were male and 92% were white. Baseline ECOG PS was 0 (45%) or 1 (55%), and 29% were reported to have Lynch Syndrome. Across the cohort, 69% received prior treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan; 10%, 40%, 24%, and 15% received 1, 2, 3, or ≥4 prior lines of therapy for metastatic disease, respectively, and 29% had received an anti-EGFR antibody.

Efficacy results are shown in Table 22.

Table 22: Efficacy Results in MSI-H/dMMR Cohort of CHECKMATE-142

	YERVOY and Nivolumab[a] MSI-H/dMMR Cohort	
	All Patients (n=119)	**Prior Treatment (Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, and Irinotecan) (n=82)**
Overall Response Rate per BICR; n (%)	71 (60%)	46 (56%)
(95% CI)[b]	(50, 69)	(45, 67)
Complete Response (%)	17 (14%)	11 (13%)
Partial Response (%)	54 (45%)	35 (43%)
Duration of Response		
Proportion of responders with ≥6 months response duration	89%	87%
Proportion of responders with ≥12 months response duration	77%	74%

[a] Minimum follow-up 27.5 months for all patients treated with YERVOY and nivolumab (n=119).

[b] Estimated using the Clopper-Pearson method.

14.5 Hepatocellular Carcinoma

CHECKMATE-040 (NCT01658878) was a multicenter, multiple cohort, open-label trial conducted in patients with HCC who progressed on or were intolerant to sorafenib. Additional eligibility criteria included histologic confirmation of HCC and Child-Pugh Class A cirrhosis. The trial excluded patients with active autoimmune disease, brain metastasis, a history of hepatic encephalopathy, clinically significant ascites, infection with HIV, or active co-infection with hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) or HBV and hepatitis D virus (HDV); however, patients with only active HBV or HCV were eligible.

The efficacy of YERVOY 3 mg/kg in combination with nivolumab 1 mg/kg was evaluated in Cohort 4 of CHECKMATE-040. A total of 49 patients received the combination regimen, which

was administered every 3 weeks for four doses, followed by single-agent nivolumab at 240 mg every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

The median age was 60 years (range: 18 to 80); 88% were male; 74% were Asian, and 25% were White. Baseline ECOG performance status was 0 (61%) or 1 (39%). Fifty-seven percent (57%) of patients had active HBV infection, 8% had active HCV infection, and 35% had no evidence of active HBV or HCV. The etiology for HCC was alcoholic liver disease in 16% and non-alcoholic liver disease in 6% of patients. Child-Pugh class and score was A5 for 82% and A6 for 18%; 80% of patients had extrahepatic spread; 35% had vascular invasion; and 51% had alfa-fetoprotein (AFP) levels ≥400 µg/L. Prior treatment history included surgery (74%), radiotherapy (29%), or local treatment (59%). All patients had received prior sorafenib, of whom 10% were unable to tolerate sorafenib; 29% of patients had received 2 or more prior systemic therapies.

Efficacy results are shown in Table 23.

Table 23: Efficacy Results - Cohort 4 of CHECKMATE-040

	YERVOY and Nivolumab (Cohort 4) (n=49)
Overall Response Rate per BICR,[a] n (%), RECIST v1.1	16 (33%)
(95% CI)[b]	(20, 48)
Complete response	4 (8%)
Partial response	12 (24%)
Duration of Response per BICR,[a] RECIST v1.1	n=16
Range (months)	4.6, 30.5+
Percent with duration ≥6 months	88%
Percent with duration ≥12 months	56%
Percent with duration ≥24 months	31%
Overall Response Rate per BICR,[a] n (%), mRECIST	17 (35%)
(95% CI)[b]	(22, 50)
Complete response	6 (12%)
Partial response	11 (22%)

[a] Confirmed by BICR.

[b] Confidence interval is based on the Clopper and Pearson method.

14.6 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Expressing PD-L1 (≥1%): In Combination with Nivolumab

CHECKMATE-227 (NCT02477826) was a randomized, open-label, multi-part trial in patients with metastatic or recurrent NSCLC. The study included patients (18 years of age or older) with histologically confirmed Stage IV or recurrent NSCLC (per the 7th International Association for the Study of Lung Cancer [ASLC] classification), ECOG performance status 0 or 1, and no prior anticancer therapy. Patients were enrolled regardless of their tumor PD-L1 status. Patients with known EGFR mutations or ALK translocations sensitive to available targeted inhibitor therapy, untreated brain metastases, carcinomatous meningitis, active autoimmune disease, or medical

conditions requiring systemic immunosuppression were excluded from the study. Patients with treated brain metastases were eligible if neurologically returned to baseline at least 2 weeks prior to enrolment, and either off corticosteroids, or on a stable or decreasing dose of <10 mg daily prednisone equivalents.

Primary efficacy results were based on Part 1a of the study, which was limited to patients with PD-L1 tumor expression ≥1%. Tumor specimens were evaluated prospectively using the PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay at a central laboratory. Randomization was stratified by tumor histology (non-squamous versus squamous). The evaluation of efficacy relied on the comparison between:

- YERVOY 1 mg/kg administered intravenously over 30 minutes every 6 weeks in combination with nivolumab 3 mg/kg administered intravenously over 30 minutes every 2 weeks; or
- Platinum-doublet chemotherapy

Chemotherapy regimens consisted of pemetrexed (500 mg/m^2) and cisplatin (75 mg/m^2) or pemetrexed (500 mg/m^2) and carboplatin (AUC 5 or 6) for non-squamous NSCLC or gemcitabine (1000 or 1250 mg/m^2) and cisplatin (75 mg/m^2) or gemcitabine (1000 mg/m^2) and carboplatin (AUC 5) (gemcitabine was administered on Days 1 and 8 of each cycle) for squamous NSCLC.

Study treatment continued until disease progression, unacceptable toxicity, or for up to 24 months. Treatment continued beyond disease progression if a patient was clinically stable and was considered to be deriving clinical benefit by the investigator. Patients who discontinued combination therapy because of an adverse event attributed to YERVOY were permitted to continue nivolumab as a single agent. Tumor assessments were performed every 6 weeks from the first dose of study treatment for the first 12 months, then every 12 weeks until disease progression or study treatment was discontinued. The primary efficacy outcome measure was OS. Additional efficacy outcome measures included PFS, ORR, and duration of response as assessed by BICR.

In Part 1a, a total of 793 patients were randomized to receive either YERVOY in combination with nivolumab (n=396) or platinum-doublet chemotherapy (n=397). The median age was 64 years (range: 26 to 87) with 49% of patients ≥65 years and 10% of patients ≥75 years, 76% White, and 65% male. Baseline ECOG performance status was 0 (34%) or 1 (65%), 50% with PD-L1 ≥50%, 29% with squamous and 71% with non-squamous histology, 10% had brain metastases, and 85% were former/current smokers.

The study demonstrated a statistically significant improvement in OS for PD-L1 ≥1% patients randomized to the YERVOY and nivolumab arm compared to platinum-doublet chemotherapy arm. The OS results are presented in Table 24 and Figure 4.

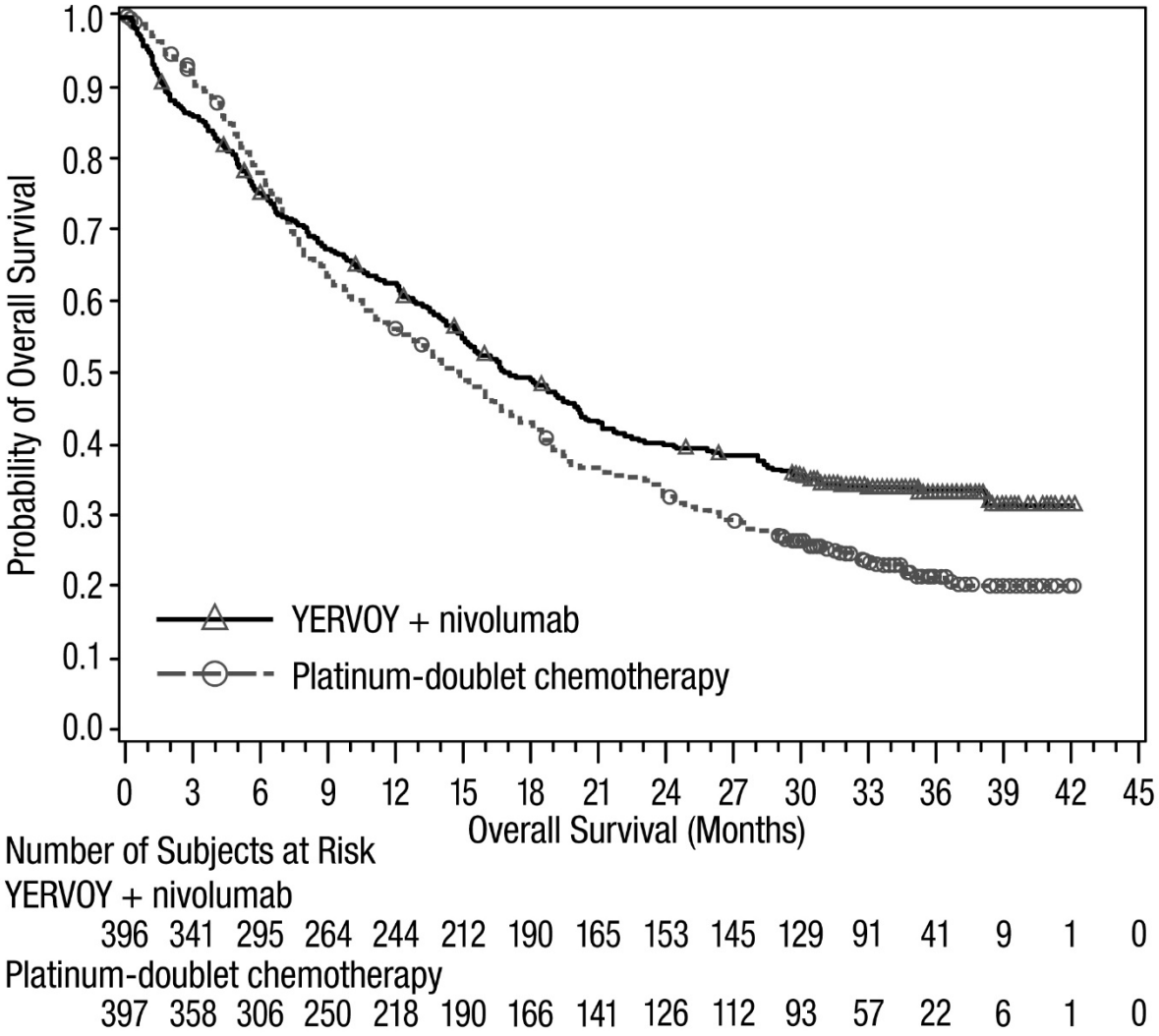
Table 24: Efficacy Results (PD-L1 ≥1%) - CHECKMATE-227 Part 1a

	YERVOY and Nivolumab (n=396)	Platinum-Doublet Chemotherapy (n=397)
Overall Survival		
Events (%)	258 (65%)	298 (75%)
Median (months)[a] (95% CI)	17.1 (15, 20.1)	14.9 (12.7, 16.7)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.79 (0.67, 0.94)	
Stratified log-rank p-value	0.0066	

[a] Kaplan-Meier estimate.

[b] Based on a stratified Cox proportional hazard model.

Figure 4: Overall Survival (PD-L1 ≥1%) - CHECKMATE-227



BICR-assessed PFS showed a HR of 0.82 (95% CI: 0.69, 0.97), with a median PFS of 5.1 months (95% CI: 4.1, 6.3) in the YERVOY and nivolumab arm and 5.6 months (95% CI: 4.6, 5.8) in the platinum-doublet chemotherapy arm. The BICR-assessed confirmed ORR was 36% (95% CI: 31, 41) in the YERVOY and nivolumab arm and 30% (95% CI: 26, 35) in the platinum-doublet chemotherapy arm. Median duration of response observed in the YERVOY and nivolumab arm was 23.2 months and 6.2 months in the platinum-doublet chemotherapy arm.

First-line Treatment of Metastatic or Recurrent NSCLC: In Combination with Nivolumab and Platinum-Doublet Chemotherapy

CHECKMATE-9LA (NCT03215706) was a randomized, open-label trial in patients with metastatic or recurrent NSCLC. The trial included patients (18 years of age or older) with histologically confirmed Stage IV or recurrent NSCLC (per the 7th International Association for the Study of Lung Cancer classification [IASLC]), ECOG performance status 0 or 1, and no prior anticancer therapy (including EGFR and ALK inhibitors) for metastatic disease. Patients were enrolled regardless of their tumor PD-L1 status. Patients with known EGFR mutations or ALK translocations sensitive to available targeted inhibitor therapy, untreated brain metastases, carcinomatous meningitis, active autoimmune disease, or medical conditions requiring systemic immunosuppression were excluded from the study. Patients with stable brain metastases were eligible for enrollment.

Patients were randomized 1:1 to receive either:

- YERVOY 1 mg/kg administered intravenously over 30 minutes every 6 weeks, nivolumab 360 mg administered intravenously over 30 minutes every 3 weeks, and platinum-doublet chemotherapy administered intravenously every 3 weeks for 2 cycles, or
- platinum-doublet chemotherapy administered every 3 weeks for 4 cycles.

Platinum-doublet chemotherapy consisted of either carboplatin (AUC 5 or 6) and pemetrexed 500 mg/m^2, or cisplatin 75 mg/m^2 and pemetrexed 500 mg/m^2 for non-squamous NSCLC; or carboplatin (AUC 6) and paclitaxel 200 mg/m^2 for squamous NSCLC. Patients with non-squamous NSCLC in the control arm could receive optional pemetrexed maintenance therapy. Stratification factors for randomization were tumor PD-L1 expression level (≥1% versus <1% or non-quantifiable), histology (squamous versus non-squamous), and sex (male versus female). Study treatment continued until disease progression, unacceptable toxicity, or for up to 2 years. Treatment could continue beyond disease progression if a patient was clinically stable and was considered to be deriving clinical benefit by the investigator. Patients who discontinued combination therapy because of an adverse reaction attributed to YERVOY were permitted to continue nivolumab as a single agent as part of the study. Tumor assessments were performed every 6 weeks from the first dose of study treatment for the first 12 months, then every 12 weeks until disease progression or study treatment was discontinued. The primary efficacy outcome

measure was OS. Additional efficacy outcome measures included PFS, ORR, and duration of response as assessed by BICR.

A total of 719 patients were randomized to receive either YERVOY in combination with nivolumab and platinum-doublet chemotherapy (n=361) or platinum-doublet chemotherapy (n=358). The median age was 65 years (range: 26 to 86) with 51% of patients ≥65 years and 10% of patients ≥75 years. The majority of patients were White (89%) and male (70%). Baseline ECOG performance status was 0 (31%) or 1 (68%), 57% had tumors with PD-L1 expression ≥1% and 37% had tumors with PD-L1 expression that was <1%, 32% had tumors with squamous histology and 68% had tumors with non-squamous histology, 17% had CNS metastases, and 86% were former or current smokers.

The study demonstrated a statistically significant benefit in OS, PFS, and ORR. Efficacy results from the prespecified interim analysis when 351 events were observed (87% of the planned number of events for final analysis) are presented in Table 25.

Table 25: Efficacy Results - CHECKMATE-9LA

	YERVOY and Nivolumab and Platinum-Doublet Chemotherapy (n=361)	**Platinum-Doublet Chemotherapy (n=358)**
Overall Survival		
Events (%)	156 (43.2)	195 (54.5)
Median (months) (95% CI)	14.1 (13.2, 16.2)	10.7 (9.5, 12.5)
Hazard ratio (96.71% CI)[a]	0.69 (0.55, 0.87)	
Stratified log-rank p-value[b]	0.0006	
Progression-free Survival per BICR		
Events (%)	232 (64.3)	249 (69.6)
Hazard ratio (97.48% CI)[a]	0.70 (0.57, 0.86)	
Stratified log-rank p-value[c]	0.0001	
Median (months)[d] (95% CI)	6.8 (5.6, 7.7)	5.0 (4.3, 5.6)
Overall Response Rate per BICR (%)	38	25
(95% CI)[e]	(33, 43)	(21, 30)
Stratified CMH test p-value[f]	0.0003	
Duration of Response per BICR		
Median (months) (95% CI)[d]	10.0 (8.2, 13.0)	5.1 (4.3, 7.0)

[a] Based on a stratified Cox proportional hazard model.

[b] p-value is compared with the allocated alpha of 0.033 for this interim analysis.

[c] p-value is compared with the allocated alpha of 0.0252 for this interim analysis.

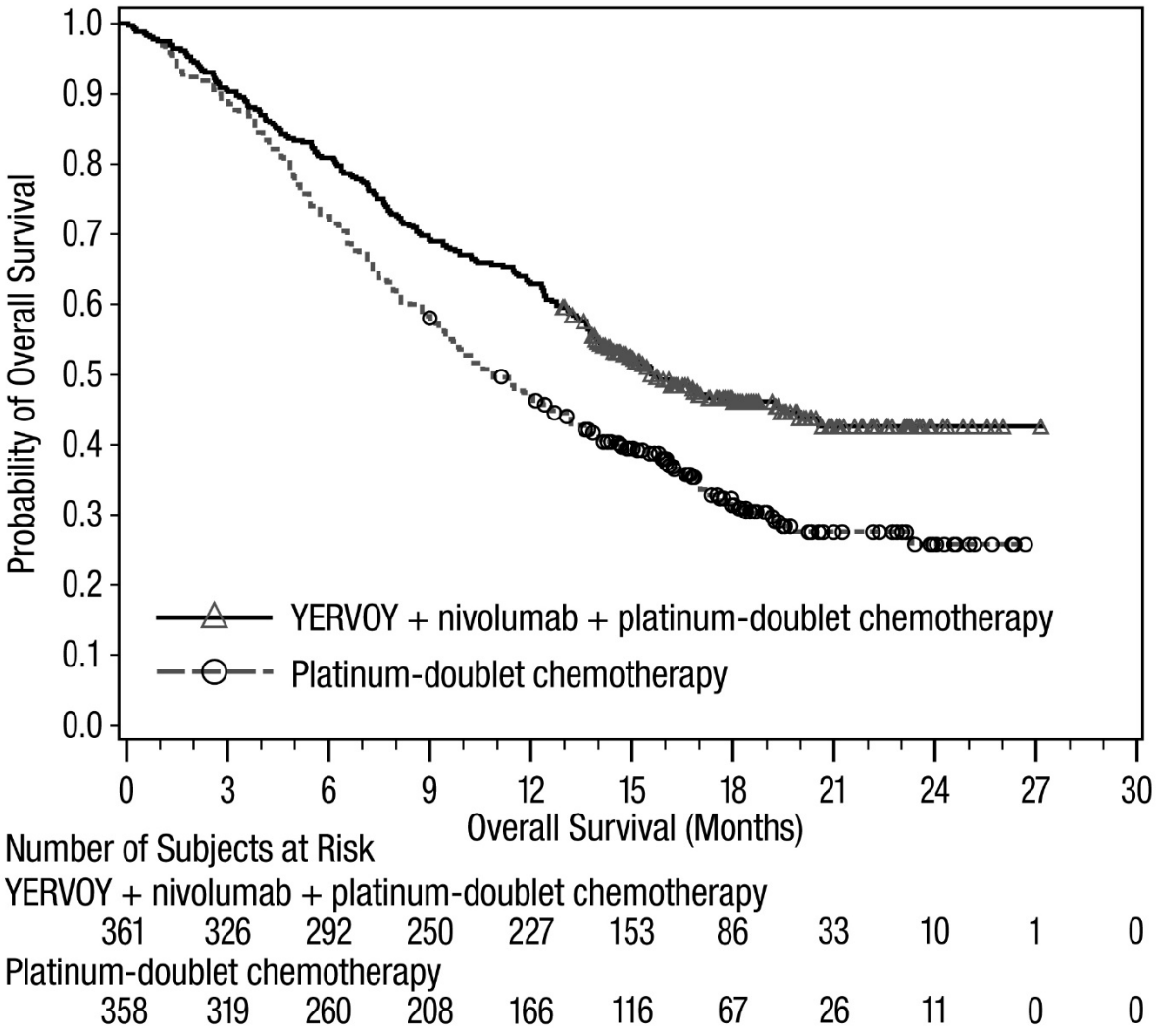
[d] Kaplan-Meier estimate.

[e] Confidence interval based on the Clopper and Pearson Method.

[f] p-value is compared with the allocated alpha of 0.025 for this interim analysis.

With an additional 4.6 months of follow-up the hazard ratio for overall survival was 0.66 (95% CI: 0.55, 0.80) and median survival was 15.6 months (95% CI: 13.9, 20.0) and 10.9 months (95% CI: 9.5, 12.5) for patients receiving YERVOY and nivolumab and platinum-doublet chemotherapy or platinum-doublet chemotherapy, respectively (Figure 5).

Figure 5: Overall Survival - CHECKMATE-9LA



14.7 Malignant Pleural Mesothelioma

CHECKMATE-743 (NCT02899299) was a randomized, open-label trial in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. The trial included patients with histologically confirmed and previously untreated malignant pleural mesothelioma with no palliative radiotherapy within 14 days of initiation of therapy. Patients with interstitial lung disease, active autoimmune disease, medical conditions requiring systemic immunosuppression, or active brain metastasis were excluded from the trial. Patients were randomized 1:1 to receive either:

- YERVOY 1 mg/kg over 30 minutes by intravenous infusion every 6 weeks and nivolumab 3 mg/kg over 30 minutes by intravenous infusion every 2 weeks for up to 2 years, or
- cisplatin 75 mg/m^2 and pemetrexed 500 mg/m^2, or carboplatin 5 AUC and pemetrexed 500 mg/m^2 administered every 3 weeks for 6 cycles.

Stratification factors for randomization were tumor histology (epithelioid vs. sarcomatoid or mixed histology subtypes) and sex (male vs. female). Study treatment continued for up to 2 years, or until disease progression or unacceptable toxicity. Patients who discontinued combination therapy because of an adverse reaction attributed to YERVOY were permitted to continue nivolumab as a single agent. Treatment could continue beyond disease progression if a patient was clinically stable and was considered to be deriving clinical benefit by the investigator. Tumor assessments were performed every 6 weeks from the first dose of study treatment for the first 12 months, then every 12 weeks until disease progression or study treatment was discontinued. The primary efficacy outcome measure was OS. Additional efficacy outcome measures included PFS, ORR, and duration of response as assessed by BICR utilizing modified RECIST criteria.

A total of 605 patients were randomized to receive either YERVOY in combination with nivolumab (n=303) or chemotherapy (n=302). The median age was 69 years (range: 25 to 89), with 72% of patients ≥65 years and 26% ≥75 years; 85% were White, 11% were Asian, and 77% were male. Baseline ECOG performance status was 0 (40%) or 1 (60%), 35% had Stage III and 51% had Stage IV disease, 75% had epithelioid and 25% had non-epithelioid histology, 75% had tumors with PD-L1 expression ≥1%, and 22% had tumors with PD-L1 expression <1%.

The trial demonstrated a statistically significant improvement in OS for patients randomized to YERVOY in combination with nivolumab compared to chemotherapy. Efficacy results from the prespecified interim analysis are presented in Table 26 and Figure 6.

Table 26: Efficacy Results - CHECKMATE-743

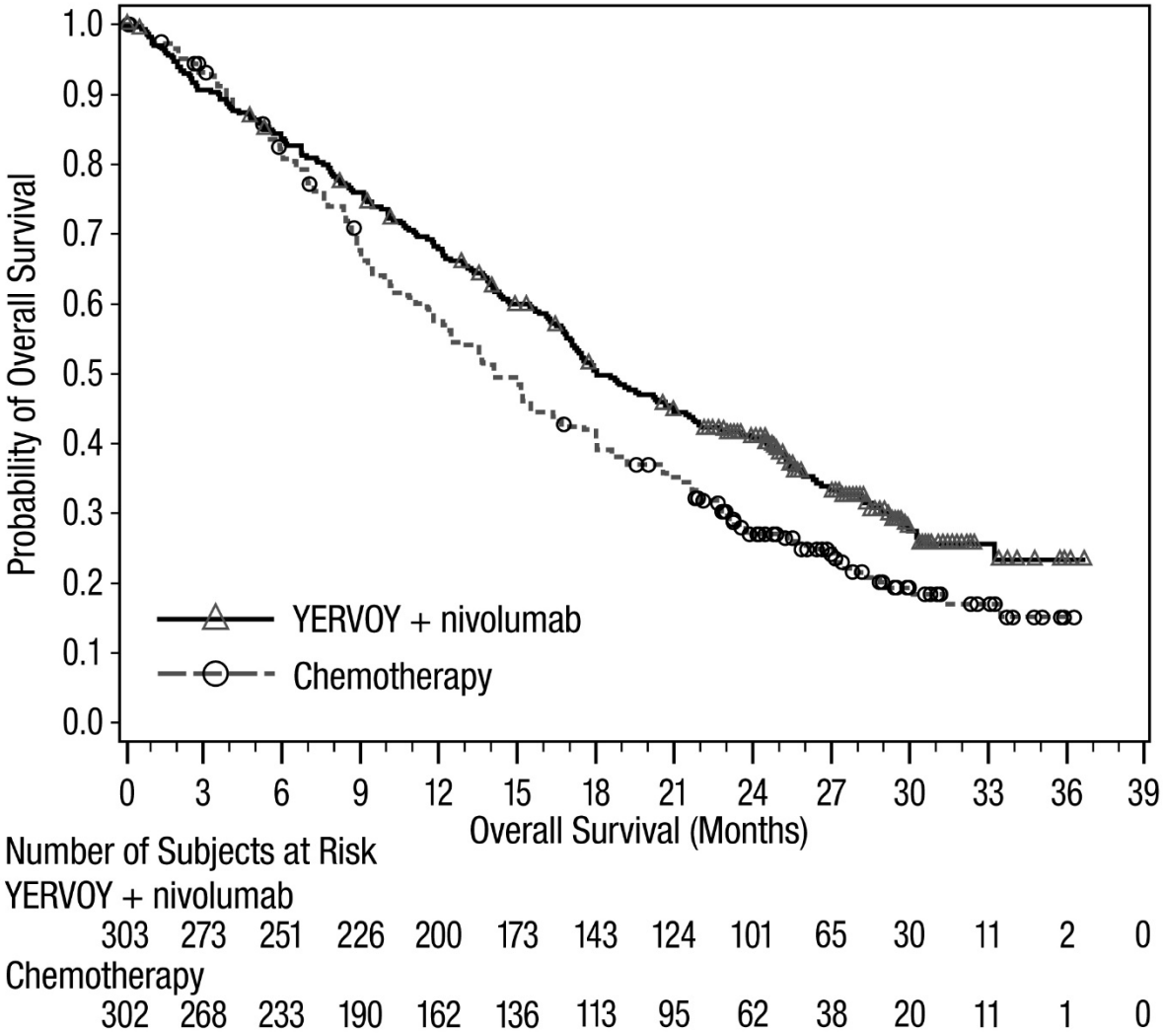
	YERVOY and Nivolumab (n=303)	**Chemotherapy (n=302)**
Overall Survival[a]		
Events (%)	200 (66)	219 (73)
Median (months)[b] (95% CI)	18.1 (16.8, 21.5)	14.1 (12.5, 16.2)
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.74 (0.61, 0.89)	
Stratified log-rank p-value[d]	0.002	
Progression-free Survival		
Events (%)	218 (72)	209 (69)
Hazard ratio (95% CI)[c]	1.0 (0.82, 1.21)	
Median (months)[b] (95% CI)	6.8 (5.6, 7.4)	7.2 (6.9, 8.1)
Overall Response Rate[e]	40%	43%
(95% CI)	(34, 45)	(37, 49)
Duration of Response		

Table 26: Efficacy Results - CHECKMATE-743

	YERVOY and Nivolumab (n=303)	Chemotherapy (n=302)
Median (months)[a] (95% CI)	11.0 (8.1, 16.5)	6.7 (5.3, 7.1)

[a] At the time of the interim analysis, 419 deaths (89% of the deaths needed for the final analysis) had occurred.
[b] Kaplan-Meier estimate.
[c] Stratified Cox proportional hazard model.
[d] p-value is compared with the allocated alpha of 0.0345 for this interim analysis.
[e] Based on confirmed response by BICR.

Figure 6: Overall Survival - CHECKMATE-743



In a prespecified exploratory analysis based on histology, in the subgroup of patients with epithelioid histology, the hazard ratio (HR) for OS was 0.85 (95% CI: 0.68, 1.06), with median

OS of 18.7 months in the YERVOY and nivolumab arm and 16.2 months in the chemotherapy arm. In the subgroup of patients with non-epithelioid histology, the HR for OS was 0.46 (95% CI: 0.31, 0.70), with median OS of 16.9 months in the YERVOY and nivolumab arm and 8.8 months in the chemotherapy arm.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

YERVOY (ipilimumab) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to pale-yellow solution. YERVOY is available as follows:

Carton Contents	NDC
One 50 mg vial (5 mg/mL), single-dose vial	NDC 0003-2327-11
One 200 mg vial (5 mg/mL), single-dose 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

Advise patients that YERVOY can cause immune-mediated adverse reactions including the following *[see Warnings and Precautions (5.1)]*:

- Immune-Mediated Diarrhea or Colitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of diarrhea or colitis.
- Immune-Mediated Hepatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hepatitis.
- Immune-Mediated Dermatologic Adverse Reactions: Advise patients to contact their healthcare provider immediately if they develop a new rash.
- Immune-Mediated Endocrinopathies: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hypophysitis, adrenal insufficiency, hypothyroidism, hyperthyroidism, and diabetes mellitus
- Immune-Mediated Pneumonitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for any new or worsening symptoms of pneumonitis.
- Immune-Mediated Nephritis with Renal Dysfunction: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of nephritis.

Infusion-Related Reactions

- Advise patients who are receiving YERVOY of the potential risk of an infusion-related reaction *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

- Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Populations (8.3)]*.
- 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 patients who may have been exposed to YERVOY during pregnancy to contact Bristol-Myers Squibb at 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]

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 (OPDIVO®), 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 is a medicine that may treat certain cancers by working with your immune system. YERVOY can cause your immune system to attack normal organs and tissues in any area of your body and can affect the way they work. These problems can sometimes become severe or life-threatening and can lead to death. You may have more than one of these problems at the same time. These problems may happen anytime during treatment or even after your treatment has ended. Some of these problems may happen more often when YERVOY is used in combination with nivolumab.

Call or see your healthcare provider right away if you develop any new or worse signs or symptoms, including:

Intestinal problems.

- diarrhea (loose stools) or more frequent bowel movements than usual
- stools that are black, tarry, sticky, or have blood or mucus
- severe stomach-area (abdominal) pain or tenderness

Liver problems.

- yellowing of your skin or the whites of your eyes
- severe nausea or vomiting
- pain on the right side of your stomach-area (abdomen)
- dark urine (tea colored)
- bleeding or bruising more easily than normal

Skin problems.

- rash
- itching
- skin blistering or peeling
- painful sores in mouth or nose, throat, or genital area

Hormone gland problems.

- headache that will not go away or unusual headaches
- eye sensitivity to light
- eye problems
- rapid heartbeat
- increased sweating
- extreme tiredness
- weight gain or weight loss
- feeling more hungry or thirsty than usual
- urinating more often than usual
- hair loss
- feeling cold
- constipation
- your voice gets deeper
- dizziness or fainting
- changes in mood or behavior, such as decreased sex drive, irritability, or forgetfulness

Lung problems.

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

Kidney problems.

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

Eye problems.

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

Problems can also happen in other organs and tissues. These are not all of the signs and symptoms of immune system problems that can happen with YERVOY. Call or see your healthcare provider right away for any new or worsening signs or symptoms.

- Chest pain, irregular heartbeat, shortness of breath or swelling of ankles
- Confusion, sleepiness, memory problems, changes in mood or behavior, stiff neck, balance problems, tingling or numbness of the arms or legs
- Double vision, blurry vision, sensitivity to light, eye pain, changes in eye sight
- Persistent or severe muscle pain or weakness, muscle cramps
- Low red blood cells, bruising

Getting medical treatment right away may help keep these problems from becoming more serious. Your healthcare provider will check you for these problems during your treatment with YERVOY. Your healthcare provider may treat you with corticosteroid or hormone replacement medicines. Your healthcare provider may also 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 of age 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.
- **in adults and children 12 years of age and older, with a type of colon or rectal cancer (colorectal cancer).**
  - YERVOY in combination with nivolumab may be used when your colon or rectal cancer:
    - has spread to other parts of the body (metastatic),
    - is microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR), **and**
    - you have tried treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan, and it did not work or is no longer working.
- **in people with liver cancer (hepatocellular carcinoma).**
  - YERVOY may be used in combination with nivolumab if you have previously received treatment with sorafenib.
- **in adults with a type of lung cancer called non-small cell lung cancer (NSCLC).**
  - YERVOY may be used in combination with nivolumab as your first treatment for NSCLC:
    - when your lung cancer has spread to other parts of your body (metastatic), and
    - your tumors are positive for PD-L1, but do not have an abnormal EGFR or ALK gene.
  - YERVOY may be used in combination with nivolumab and 2 cycles of chemotherapy that contains platinum and another chemotherapy medicine, as the first treatment of your NSCLC when your lung cancer:
    - has spread or grown, or comes back, **and**
    - your tumor does not have an abnormal EGFR or ALK gene.
- **in adults with a type of cancer that affects the lining of the lungs and chest wall called malignant pleural mesothelioma.**
  - YERVOY may be used in combination with nivolumab as your first treatment for malignant pleural mesothelioma that cannot be removed by surgery.

It is not known if YERVOY is safe and effective in children younger 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 such as ulcerative colitis, Crohn's disease, or lupus
- have received an organ transplant
- have received or plan to receive a stem cell transplant that uses donor stem cells (allogeneic)
- have a condition that affects your nervous system, such as myasthenia gravis or Guillain-Barré syndrome
- are pregnant or plan to become pregnant. YERVOY can harm your unborn baby.

  Females who are able to become pregnant:

  Your healthcare provider will give you a pregnancy test before you start treatment with YERVOY.
  - You should use an effective method of birth control during your treatment and for 3 months after the last dose of YERVOY. Talk to your healthcare provider about birth control methods that you can use during this time.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with YERVOY. You or your healthcare provider should contact Bristol-Myers Squibb at 1-844-593-7869 as soon as you become aware of a pregnancy.
  - 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.

- For NSCLC that has spread to other parts of your body, YERVOY is given every 6 weeks and nivolumab is given either every 2 or 3 weeks for up to 2 years. Your healthcare provider will determine if you will also need to receive chemotherapy every 3 weeks for 2 cycles.
- For malignant pleural mesothelioma that cannot be removed by surgery, YERVOY is given every 6 weeks and nivolumab is given every 3 weeks for up to 2 years.

- 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.
- If you miss any appointments, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment.

What are the possible side effects of YERVOY?

YERVOY can cause serious side effects, including:

- **See** "**What is the most important information I should know about YERVOY?**"
- **Severe infusion-related reactions.** Tell your healthcare provider or nurse right away if you get these symptoms during an infusion of YERVOY:
  - chills or shaking
  - itching or rash
  - flushing
  - shortness of breath or wheezing
  - dizziness
  - feel like passing out
  - fever
  - back or neck pain
- **Complications, including graft-versus-host disease (GVHD), in people who have received a bone marrow (stem cell) transplant that uses donor stem cells (allogeneic).** These complications can be severe and can lead to death. These complications may happen if you underwent transplantation either before or after being treated with YERVOY. Your healthcare provider will monitor you for these complications.

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

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

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

- feeling tired
- diarrhea
- rash
- itching
- nausea
- pain in muscles, bones, and joints
- fever
- cough
- decreased appetite
- vomiting
- stomach-area (abdominal) pain
- shortness of breath
- upper respiratory tract infection
- headache
- low thyroid hormone levels (hypothyroidism)
- decreased weight
- dizziness

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

- feeling tired
- pain in muscles, bones, and joints
- nausea
- diarrhea
- rash
- decreased appetite
- constipation
- itching

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.

General information about the safe and effective use of YERVOY.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. If you would like more information about YERVOY, talk with your healthcare provider. 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® and OPDIVO® are trademarks of Bristol-Myers Squibb Company. All other trademarks are the property of their respective owners.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: November 2020

米国添付文書の邦訳（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** YERVOY は、成人及び 12 歳以上の小児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。 **1.2 悪性黒色腫の術後補助療法** 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。 **1.3 進行腎細胞癌** 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。 **1.4 高頻度マイクロサテライト不安定性又はミスマッチ修復機構欠損の転移性結腸・直腸癌** YERVOY は、フルオロピリミジン、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療後に病勢進行した高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復機構欠損（dMMR）を有する成人及び 12 歳以上の小児の転移性結腸・直腸癌（mCRC）に対する nivolumab との併用を適応とする。この適応は、全奏効率及び奏効期間に基づき、迅速承認制度下で承認された。［臨床成績（14.4）参照］この適応の承認の継続条件は、検証的試験において臨床的有用性を証明し、記載することである。 **1.5 肝細胞癌** YERVOY は、ソラフェニブ投与歴のある肝細胞癌（HCC）患者に対する nivolumab との併用を適応とする。この適応症は、全奏効率及び奏効期間に基づき、迅速承認制度下で承認された。［臨床試験（14.5）参照］この適応症の承認の継続条件は、検証的試験において臨床的有用性を証明し、記載することである。 **1.6 転移性非小細胞肺癌** YERVOY は、FDA により承認された検査［用法・用量（2.1）参照］で腫瘍に PD-L1 発現（1%以上）が確認され、EGFR 又は ALK 遺伝子変異を有さない転移性の非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者に対する一次治療として、nivolumab との併用を適応とする。

	YERVOY は、EGFR 又は ALK 遺伝子変異を有さない転移性又は再発性の NSCLC の成人患者に対する一次治療として、nivolumab 及び 2 サイクルのプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法との併用を適応とする。 **1.7 悪性胸膜中皮腫** YERVOY は、切除不能な悪性胸膜中皮腫の成人患者に対する一次治療として、nivolumab との併用を適応とする。
用法・用量	**2.1 患者の選択** YERVOY と nivolumab を併用して転移性 NSCLC 患者を治療する場合は、PD-L1 発現状態に基づいて患者を選択すること。*［臨床試験（14.6）参照］* NSCLC 患者における PD-L1 の発現は、以下に示す FDA が承認した検査法を利用すること。 ：http://www.fda.gov/CcompanionDiagnostics. **2.2 推奨用量** YERVOY 単剤投与の推奨用量を表 1 に示す。

表 1: YERVOY 単剤投与の推奨用量

適応症	推奨される YERVOY 用量	治療期間
切除不能又は転移性悪性黒色腫	3 mg/kg を 3 週間ごと（90 分間静脈内投与）	4 回まで
悪性黒色腫の術後補助療法	10 mg/kg を 3 週間ごと その後 10 mg/kg を 12 週間ごと（90 分間静脈内投与）	3 週間ごと 4 回まで 12 週間ごと最長 3 年間

他の治療薬と併用する場合の YERVOY の推奨用量を表 2 に示す。必要に応じて、YERVOY と併用投与する各治療薬の推奨用量情報を参照すること。

表 2: 他の治療薬と併用する場合の YERVOY の推奨用量

適応症	推奨される YERVOY 用量	治療期間
進行腎細胞癌	1 mg/kg を 3 週間ごと nivolumab 3 mg/kg と併用 （同日に 30 分間静脈内投与）	nivolumab との併用で 4 回、 4 回の併用療法終了後、 nivolumab の単剤投与を疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで
高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復機構欠損（dMMR）の転移性結腸・直腸癌	1 mg/kg を 3 週間ごと nivolumab 3 mg/kg と併用 （同日に 30 分間静脈内投与）	4 回の併用療法終了後、 nivolumab の単剤投与を疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで

肝細胞癌	3 mg/kg を 3 週間ごと nivolumab 1 mg/kg と併用 （同日に 30 分間静脈内投与）	nivolumab との併用で 4 回、 4 回の併用療法終了後、 nivolumab の単剤投与を疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで
PD-L1 発現転移性非小細胞肺癌	1 mg/kg を 6 週間ごと nivolumab 3 mg/kg を 2 週間ごと併用 （30 分間静脈内投与）	nivolumab との併用で、疾患進行、許容できない毒性が認められるまで、又は疾患進行が認められない患者では最長 2 年間
転移性又は再発の非小細胞肺癌	1 mg/kg を 6 週間ごと nivolumab 360 mg を 3 週間ごと併用 （30 分間静脈内投与） 及び組織型に応じたプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法を 3 週間ごと	nivolumab との併用で、疾患進行、許容できない毒性が認められるまで、又は疾患進行が認められない患者では最長 2 年間 **組織型に応じたプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法を 2 サイクル投与**
悪性胸膜中皮腫	1 mg/kg を 6 週間ごと nivolumab 360 mg を 3 週間ごと併用 （30 分間静脈内投与）	nivolumab との併用で、疾患進行、許容できない毒性が認められるまで、又は疾患進行が認められない患者では最長 2 年間

2.3 副作用に対する推奨される用量調節

YERVOY の減量は推奨されない。通常、重度（Grade 3）の免疫介在性副作用の場合は YERVOY の投与を中断する。生命を脅かす（Grade 4）免疫介在性副作用、全身免疫抑制療法を必要とする重度（Grade 3）の免疫介在性反応の再発、YERVOY の最終投与後 12 週間以上持続する中等度（Grade 2）又は重度（Grade 3）の持続性反応の場合（内分泌障害を除く）、又はステロイド投与開始後 12 週間以内に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で 10 mg/日以下に減量できない場合は、YERVOY の投与を中止する。これらの一般的なガイドラインとは異なる管理が必要な副作用に対する YERVOY 又は nivolumab と併用する YERVOY の用量調節を表 3 に要約する。

YERVOY を nivolumab と併用投与している場合、毒性が認められたら YERVOY 及び nivolumab の両剤の投与を中断又は中止する。

表 3：副作用に対する推奨される用量調節

副作用	重症度*	用量調節
免疫介在性副作用 *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*		
大腸炎	Grade 2	投与中断 [a]
	Grade 3 又は 4	投与中止
肝臓に腫瘍が浸潤し	AST 又は ALT が ULN の 3 倍	投与中断 [a]

	ていない肝炎 又は 肝臓に腫瘍浸潤を伴う肝炎/非 HCC	超～5 倍以下に増加 又は 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍以下に増加	
		AST 又は ALT が ULN の 5 倍超 又は 総ビリルビンが ULN の 3 倍超	投与中止
	肝臓に腫瘍浸潤を伴う肝炎 [b]/HCC[c]	ベースラインの AST/ALT が ULN の 1 倍超～3 倍以下かつ 5 倍超～10 倍以下の増加 又は ベースラインの AST/ALT が ULN の 3 倍超～5 倍以下かつ 8 倍超～10 倍以下の増加	投与中断 [a]
		AST/ALT が ULN の 10 倍超に増加 又は 総ビリルビンが ULN の 3 倍超に増加	投与中止
	剥脱性皮膚疾患	SJS、TEN、又は DRESS の疑い	投与中断
		SJS、TEN、又は DRESS の確定	投与中止
	内分泌障害 [d]	Grade 3 又は 4	臨床的に安定するまで投与中断又は重症度に応じて投与中止
	肺臓炎	Grade 2	投与中断 [a]
		Grade 3 又は 4	投与中止
	腎機能障害を伴う腎炎	Grade 2 又は 3 の血中クレアチニン増加	投与中断 [a]
		Grade 4 の血中クレアチニン増加	投与中止
	神経毒性 [e]	Grade 2	投与中断 [a]
		Grade 3 又は 4	投与中止
	心筋炎	Grade 2、3、又は 4	投与中止
	眼科疾患	局所療法を受けているが 2 週間以内に Grade 1 に改善しない、又は全身療法を必要とす	投与中止

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>る Grade 2、3、又は 4</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">その他の副作用</td></tr>
<tr><td rowspan="2">注入に伴う反応
［警告及び使用上の注意（5.2）参照］</td><td>Grade 1 又は 2</td><td>投与中断又は注入速度を減速する</td></tr>
<tr><td>Grade 3 又は 4</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、DRESS＝好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、SJS＝スティーブンス・ジョンソン症候群、TEN＝中毒性表皮壊死融解症、ULN＝基準値上限
* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03 に基づく。
[a] 副腎皮質ステロイドを漸減して完全又は部分的に回復（Grade0 又は 1）した患者で再開する。最終投与から 12 週間以内に完全又は部分的な回復が認められない場合、又はステロイド開始から 12 週間以内にプレドニゾンを 10 mg/日（又は同等品）以下に減量できない場合は、投与を中止する。
[b] ベースラインの AST/ALT が ULN 以下であった場合は、肝障害を伴わない肝炎の推奨用量に基づき、YERVOY を投与中断又は投与中止する。
[c] このガイダンスは、nivolumab と併用で YERVOY の投与を受けている HCC 患者にのみ適用される。
[d] 臨床的重症度に応じて、ホルモン補充療法により症状が改善するまで、Grade 2 の内分泌障害が発現した場合は投与中断を考慮する。急性症状が回復したら再開する。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>警告及び使用上の注意</td><td>
5.1 重度及び致死性の免疫介在性副作用
YERVOY は完全ヒトモノクローナル抗体であり、CTLA-4 経路により誘発される T 細胞抑制シグナルを遮断することにより、免疫介在性副作用を誘発する可能性のある免疫反応の抑制を解除する。本項に記載されている免疫介在性副作用には、起こりうるすべての重度及び致死性の免疫介在性反応が含まれているわけではない。

免疫介在性副作用は、重度又は死に至る場合があり、あらゆる器官系又は組織に発現する可能性がある。免疫介在性副作用は、YERVOY の投与開始後いつでも発現する可能性がある。免疫介在性副作用は通常投与中に発現するが、YERVOY の投与中止後にも発現することがある。

YERVOY を確実に安全に投与するには、早期の特定と管理が不可欠である。潜在的な免疫介在性副作用の臨床症状と考えられる徴候及び症状をモニタリングする。ベースライン時及び各投与前に、肝酵素、クレアチニン、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）濃度及び甲状腺機能を含む臨床生化学検査値を評価する。必要に応じて専門医による診察を含む医学的管理を速やかに実施する。

重症度に応じて YERVOY の投与を中断又は中止すること。［用法・用量（2.3）参照］

通常、YERVOY の投与中断又は中止が必要な場合は、Grade1 以下に改善するまで全身副腎皮質ステロイド療法（プレドニゾン換算で 1～2 mg/kg/日）を実施する。Grade1 以下に改善した場合、副腎皮質ステロイドの漸減を開始し、少なくとも 1 ヵ月以上かけて漸減する。副腎皮質ステロイドで免疫介在性副作用がコントロールできない患者には、他の免疫抑制剤の全身投与を考慮すること。

<u>免疫介在性の大腸炎</u>
YERVOY は免疫介在性の大腸炎を引き起こす可能性があり、死に至ることもある。サイトメガロウイルス（CMV）感染/再活性化はコルチコステロイド不応性免疫介在性
</td></tr>
</table>

	の大腸炎の患者で報告されている。コルチコステロイド不応性の大腸炎の場合は、感染症の精密検査を繰り返して、別の病因を除外することを検討すべきである。 *YERVOY 3 mg/kg 単剤投与* YERVOY 3 mg/kg の単剤投与を受けた患者の 12%（62/511 例）に免疫介在性の大腸炎が認められ、内訳は Grade 3～5 が 7%、Grade 2 が 5%であった。大腸炎により、患者の 4.3%で YERVOY の投与を中止し、0.2%で YERVOY の投与を少なくとも 1 回中断した。 免疫介在性の大腸炎患者の 74%（46/62 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。5 例では別の免疫抑制剤と副腎皮質ステロイドの併用投与を必要とした。大腸炎は 62 例中 76%で回復した。1 例は大腸炎のため YERVOY の投与を 1 回以上中断し、症状改善後に追加投与を受けた患者はいなかった。 *YERVOY 10 mg/kg 単剤投与* YERVOY 10 mg/kg の単剤投与を受けた患者の 31%（144/471 例）に免疫介在性の大腸炎が認められ、内訳は死亡が 0.2%、Grade 4 が 1.5%、Grade 3 が 14%、Grade 2 が 14%であった。大腸炎により、患者の 61%で YERVOY の投与を中止し、3.8%で YERVOY の投与を少なくとも 1 回中断した。 免疫介在性の大腸炎患者の 85%（123/144 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。144 例中約 26%では別の免疫抑制剤と副腎皮質ステロイドの併用投与を必要とした。大腸炎は 144 例中 90%で回復した。大腸炎のため YERVOY の投与を 1 回以上中断した患者 18 例のうち、17 例が症状改善後に追加投与を受けた。このうち 14 例で大腸炎が再発した。 *YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用* RCC 又は mCRC の治療として YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 9%（60/666 例）に免疫介在性の大腸炎が認められ、内訳は Grade 3 が 4.4%、Grade 2 が 3.7%であった。大腸炎により、患者の 3.2%で YERVOY と nivolumab の投与を中止し、2.7%で YERVOY と nivolumab の投与を中断した。 YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者では、副腎皮質ステロイドの全身投与が免疫介在性の大腸炎の特定に必要な診断基準の 1 つであった。したがって、免疫介在性の大腸炎患者の 100%（60/60 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。約 23%では別の免疫抑制剤と副腎皮質ステロイドの併用投与を必要とした。大腸炎は 60 例中 95%で回復した。大腸炎のため YERVOY 又は nivolumab の投与を中断した患者 18 例のうち、16 例が症状改善後に追加投与を受けた。このうち 10 例で大腸炎が再発した。 *YERVOY 3 mg/kg と nivolumab の併用* HCC の治療として YERVOY 3 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 10%（5/49 例）に免疫介在性大腸炎が発現した。発現までの期間の中央値は 2 ヵ月（範囲：1.1～19 ヵ月）であった。免疫介在性大腸炎により投与中止又は投与中断に至った患者の割合はそれぞれ 4.1%及び 4.1%であった。大腸炎患者の 60%が高用量コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受け、投与期間の中央値は 15 日（範囲：9 日～1.1 ヵ月）であった。患者の 80%で完全に消失した。大腸炎のため YERVOY 又は nivolumab の投与を中断した 2 例のうち、2 例が症状改善後に追加投与を受け、2 例で大腸炎が再発した。 <u>免疫性肝炎</u> *YERVOY 3 mg/kg 単剤投与*

	YERVOY3 mg/kg の単剤投与を受けた患者の 4.1%（21/511 例）に免疫介在性の肝炎が認められ、内訳は Grade 3～5 が 1.6%、Grade 2 が 2.5%であった。肝炎により、患者の 0.4%で YERVOY の投与を中止し、YERVOY の投与を少なくとも 1 回中断した患者はいなかった。 免疫介在性の肝炎患者の 29%（6/21 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。別の免疫抑制剤と副腎皮質ステロイドの併用投与を必要とした患者はいなかった。肝炎は 21 例中 86%で回復した。 *YERVOY 10 mg/kg 単剤投与* YERVOY10 mg/kg の単剤投与を受けた患者の 15%（73/471 例）に免疫介在性の肝炎が認められ、内訳は Grade 4 が 2.8%、Grade 3 が 8%、Grade 2 が 5%であった。肝炎により、患者の 56%で YERVOY の投与を中止し、1.1%で YERVOY の投与を少なくとも 1 回中断した。 免疫介在性の肝炎患者の 85%（62/73 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。73 例中約 15%では別の免疫抑制剤と副腎皮質ステロイドの併用投与を必要とした。肝炎は 73 例中 93%で回復した。肝炎のため YERVOY の投与を 1 回以上中断した患者 5 例のうち、5 例が症状改善後に追加投与を受けた。このうち 1 例で肝炎が再発した。 *YERVOY 3 mg/kg と Vemurafenib の併用* vemurafenib と併用した YERVOY の安全性及び有効性は確立されていない。*［効能・効果（1）参照］*用量設定試験で、YERVOY（3 mg/kg）及び vemurafenib（960 mg 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。 *YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用* RCC 又は mCRC の治療として YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 7%（48/666 例）に免疫介在性の肝炎が認められ、内訳は Grade 4 が 1.2%、Grade 3 が 4.9%、Grade 2 が 0.4%であった。肝炎により、患者の 3.6%で YERVOY と nivolumab の投与を中止し、2.6%で YERVOY と nivolumab の投与を中断した。 YERVOY1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者では、副腎皮質ステロイドの全身投与が免疫介在性の肝炎の特定に必要な診断基準の 1 つであった。したがって、免疫介在性の肝炎患者の 100%（48/48 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。約 19%では別の免疫抑制剤と副腎皮質ステロイドの併用投与を必要とした。肝炎は 48 例中 88%で回復した。肝炎のため YERVOY 又は nivolumab の投与を中断した患者 17 例のうち、14 例が症状改善後に追加投与を受けた。このうち 10 例で肝炎が再発した。 *YERVOY 3 mg/kg と nivolumab の併用* HCC の治療として YERVOY 3 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 20%（10/49 例）で免疫介在性肝炎が発現した。発現までの期間の中央値は 1.3 ヵ月（範囲：22 日～4.1 ヵ月）であった。免疫介在性肝炎により投与中止又は投与中断に至った患者の割合はそれぞれ 6.1%及び 12%であった。肝炎患者の 70%が高用量コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受け、投与期間の中央値は 14 日（範囲：3 日～34 ヵ月）であった。患者の 70%で完全に消失した。肝炎のため YERVOY 又は nivolumab の投与を中断した 6 例のうち、4 例が症状改善後に追加投与を受け、3 例で肝炎が再発した。 <u>皮膚の免疫介在性副作用</u>

	YERVOY は、水疱性及び剥脱性皮膚炎、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）及び DRESS（好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応）など、免疫介在性の発疹又は皮膚炎を引き起こす可能性がある。局所皮膚軟化剤及び／又は局所副腎皮質ステロイドは、軽度から中等度の非水疱性／剥脱性発疹の治療に適切な場合がある。重症度に応じて YERVOY の投与を中断又は中止すること*［用法・用量（2.3）参照］*。 *YERVOY 3 mg/kg 単剤投与* YERVOY3 mg/kg の単剤投与を受けた患者の 15%（76/511 例）に免疫介在性の発疹が認められ、内訳は Grade 3～5 が 2.5%、Grade 2 が 12%であった。 発疹により、患者の 0.2%で YERVOY の投与を中止し、1.4%で YERVOY の投与を少なくとも 1 回中断した。 免疫介在性の発疹患者の 43%（33/76 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。発疹は 76 例中 71%で回復した。発疹のため YERVOY の投与を中断した患者 7 例のうち、3 例が症状改善後に追加投与を受けた。このうち 1 例で発疹が再発した。 *YERVOY 10 mg/kg 単剤投与* YERVOY 10 mg/kg の単剤投与を受けた患者の 25%（118/471 例）に免疫介在性の発疹が認められ、内訳は Grade 3 が 4%、Grade 2 が 21%であった。発疹により、患者の 8%で YERVOY の投与を中止し、1.5%で YERVOY の投与を少なくとも 1 回中断した。 免疫介在性の発疹患者の 70%（83/118 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。発疹は 118 例中 81%で回復した。発疹のため YERVOY の投与を 1 回以上中断した患者 7 例のうち、5 例が症状改善後に追加投与を受けた。このうち 3 例で発疹が再発した。 *YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用* RCC 又は mCRC の治療として YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 16%（108/666 例）に免疫介在性の発疹が認められ、内訳は Grade 3 が 3.5%、Grade 2 が 4.2%であった。発疹により、患者の 0.5%で YERVOY と nivolumab の投与を中止し、2.0%で YERVOY と nivolumab の投与を中断した。 YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者では、副腎皮質ステロイドの全身投与が免疫介在性の発疹の特定に必要な診断基準の 1 つであった。したがって、免疫介在性の発疹患者の 100%（108/108 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。発疹は 108 例中 75%で回復した。発疹のため YERVOY 又は nivolumab の投与を中断した患者 13 例のうち、11 例が症状改善後に追加投与を受けた。このうち 5 例で発疹が再発した。 *YERVOY 3 mg/kg と nivolumab の併用* HCC の治療として YERVOY 3 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 35%（17/49 例）で免疫介在性発疹が発現した。発現までの期間の中央値は 15 日（範囲：6 日～3.1 ヵ月）であった。免疫介在性発疹により投与を中断した患者の割合は 6%であった。発疹患者の 12%が高用量コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受け、投与期間の中央値は 8 日（範囲：1～15 日）であった。患者の 65%で完全に消失した。発疹のため YERVOY 又は nivolumab の投与を中断した 3 例のうち、2 例が症状改善後に追加投与を受け、発疹の再発は認められなかった。 <u>免疫性内分泌障害</u> *YERVOY 3 mg/kg 単剤投与* YERVOY 3 mg/kg の単剤投与を受けた患者の 4%（21/511 例）に Grade 2～5 の免疫介在性の内分泌障害が認められた。

	重度から生命を脅かす（Grade 3～4）内分泌障害が 9 例（1.8%）に発現した。これらの 9 例はいずれも下垂体機能低下症を有しており、副腎機能不全、性腺機能低下症及び甲状腺機能低下症などの内分泌障害を併発している患者もいた。9 例中 6 例は重度の内分泌障害のため入院した。 甲状腺機能低下症、副腎機能不全、下垂体機能低下症、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群など、中等度（Grade 2）の内分泌障害が 12 例（2.3%）に発現した。 中等度～生命を脅かす内分泌障害を発現した患者 21 例のうち、17 例が長期のホルモン補充療法を要し、内訳として副腎皮質ホルモン（10 例）及び甲状腺ホルモン（13 例）が多かった。 *YERVOY 1 mg/kg 単剤投与* 免疫介在性内分泌障害が 28%（132/471 例）の患者に発現し、内訳は Grade 4 が 0.6%、Grade 3 が 8%、Grade 2 が 20%であった。 Grade 3 から 4 の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。39 名のうち 27 名（69%）が内分泌障害を理由に入院した。39 名のうち 10%で解消が報告された。 Grade 2 の内分泌障害の患者 93 名のうち、74 名が副腎機能不全、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原発性下垂体機能低下症、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。93 例のうち 20%で解消が報告された。 124 名が Grade 2 から 4 の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。 *YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用* *下垂体炎：* YERVOY は免疫介在性下垂体炎を引き起こす可能性がある。下垂体炎は、頭痛、羞明、視野欠損などの腫瘤効果に関連する急性症状を呈することがある。下垂体炎は下垂体機能低下症を引き起こすことがある。臨床的に必要であれば、ホルモン補充療法を開始する。重症度に応じて YERVOY の投与を中断又は中止すること*［用法・用量（2.3）参照］*。 RCC 又は mCRC の治療として YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 4.4%（29/666 例）に下垂体炎が認められ、内訳は Grade 4 が 0.3%、Grade 3 が 2.4%、Grade 2 が 0.9%であった。下垂体炎により、患者の 1.2%で YERVOY と nivolumab の投与を中止し、2.1%で YERVOY と nivolumab の投与を中断した。下垂体炎患者の約 72%がホルモン補充療法を受けた。免疫介在性の下垂体炎患者の 72%（21/29 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。下垂体炎は 29 例中 59%で回復した。下垂体炎のため YERVOY 又は nivolumab の投与を中断した患者 14 例のうち、11 例が症状改善後に追加投与を受けた。このうち 2 例で下垂体炎が再発した。 *副腎機能不全：* RCC 又は mCRC の治療として YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 7%（48/666 例）に副腎機能不全が認められ、内訳は Grade 4 が 0.3%、Grade 3 が

	2.5%、Grade 2 が 4.1%であった。副腎機能不全により、患者の 1.2%で YERVOY と nivolumab の投与を中止し、2.1%で YERVOY と nivolumab の投与を中断した。副腎機能不全患者の約 94%がホルモン補充療法を受けた。副腎機能不全患者の 94%（45/48 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。副腎機能不全は 48 例中 29%で回復した。副腎機能不全のため YERVOY 又は nivolumab の投与を中断した患者 14 例のうち、11 例が症状改善後に追加投与を受けた。このうち 2 例で副腎機能不全が再発した。 *甲状腺機能亢進症：* RCC 又は mCRC の治療として YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 12%（80/666 例）に甲状腺機能亢進症が認められ、内訳は Grade 3 が 0.6%、Grade 2 が 4.5%であった。甲状腺機能亢進症により YERVOY の投与を中止した患者はいなかった。甲状腺機能亢進症により、患者の 2.3%で YERVOY と nivolumab の投与を中断した。約 19%が甲状腺合成阻害剤の投与を受けた。甲状腺機能亢進症患者の 20%（16/80 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。甲状腺機能亢進症は 80 例中 85%で回復した。甲状腺機能亢進症のため YERVOY 又は nivolumab の投与を中断した患者 15 例のうち、11 例が症状改善後に追加投与を受けた。このうち 3 例で甲状腺機能亢進症が再発した。 *甲状腺機能低下症：* RCC 又は mCRC の治療として YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 18%（122/666 例）に甲状腺機能低下症が認められ、内訳は Grade 3 が 0.6%、Grade 2 が 11%であった。甲状腺機能低下症により、患者の 0.2%で YERVOY と nivolumab の投与を中止し、1.4%で YERVOY と nivolumab の投与を中断した。約 82%が甲状腺ホルモン補充療法を受けた。甲状腺機能低下症患者の 7%（9/122 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。甲状腺機能低下症は 122 例中 27%で回復した。甲状腺機能低下症のため YERVOY 又は nivolumab の投与を中断した患者 9 例のうち、5 例が症状改善後に追加投与を受けた。このうち 1 例で甲状腺機能低下症が再発した。 *甲状腺炎：* RCC 又は mCRC の治療として YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 2.7%（22/666 例）に甲状腺炎が認められ、内訳は Grade 3 が 4.5%、Grade 2 が 2.2%であった。甲状腺炎により、患者の 0.2%で YERVOY と nivolumab の投与を中止し、0.8%で YERVOY と nivolumab の投与を中断した。甲状腺炎患者の 18%（4/22 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。甲状腺炎は 22 例中 64%で回復した。甲状腺炎のため YERVOY 又は nivolumab の投与を中断した患者 5 例のうち、5 例が症状改善後に追加投与を受けた。このうち甲状腺炎が再発した患者はいなかった。 *1 型糖尿病：* RCC 又は mCRC の治療として YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 2.7%（15/666 例）に糖尿病が認められ、内訳は Grade4 が 0.6%、Grade 3 が 0.3%、Grade 2 が 0.9%であった。糖尿病により、患者の 0.5%で YERVOY と nivolumab の投与を中止し、0.5%で YERVOY と nivolumab の投与を中断した。糖尿病患者の 7%（1/15 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。糖尿病は 15 例中 27%で回復した。糖尿病のため YERVOY 又は nivolumab の投与を中断した患者 3 例のうち、2 例が症状改善後に追加投与を受けた。このうち糖尿病が再発した患者はいなかった。 *YERVOY 3 mg/kg と nivolumab の併用* *下垂体炎：* HCC の治療として YERVOY 3 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 4%（2/49 例）に下垂体炎が発現した。発現までの期間の中央値は 3.7 ヵ月（範囲：3～

	4.3 ヵ月）であった。下垂体炎により投与を中断した患者の割合は 2%であった。下垂体炎の患者 1 例は、高用量コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg / 日以上）を 6 日間投与された。 *副腎機能不全：* HCC の治療として YERVOY 3 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 18%（9/49 例）で副腎機能不全が発現した。発現までの期間の中央値は 2.8 ヵ月（範囲：1.4～8 ヵ月）であった。副腎機能不全により投与を中断した患者の割合は 4.1%であった。副腎機能不全の患者 1 例は、高用量コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）を 1.2 ヵ月間投与された。患者の 22%で完全に消失した。 *甲状腺機能低下症：* HCC の治療として YERVOY 3 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 22%（11/49 例）で甲状腺機能低下症又は甲状腺機能低下症に至った甲状腺炎が発現した。発現までの期間の中央値は 3.3 ヵ月（範囲：1.4～16.2 ヵ月）であった。患者の 46%で完全に消失した。 *甲状腺機能亢進症：* HCC の治療として YERVOY 3 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 10%（5/49 例）で甲状腺機能亢進症が発現した。発現までの期間の中央値は 1.4 ヵ月（範囲：1.4～2.8 ヵ月）であった。患者の 80%で完全に消失した。 <u>免疫介在性肺臓炎</u> *YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用* RCC 又は mCRC の治療として YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 3.9%（26/666 例）に免疫介在性の肺臓炎が認められ、内訳は Grade 3 が 1.4%、Grade 2 が 2.6%であった。肺臓炎により、患者の 1.8%で YERVOY と nivolumab の投与を中止し、1.5%で YERVOY と nivolumab の投与を中断した。 YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者では、副腎皮質ステロイドの全身投与が免疫介在性肺臓炎の特定に必要な診断基準の 1 つであった。したがって、免疫介在性の肺臓炎患者の 100%（26/26 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。約 8%では別の免疫抑制剤と副腎皮質ステロイドの併用投与を必要とした。肺臓炎は 26 例中 92%で回復した。肺臓炎のため YERVOY 又は nivolumab の投与を中断した患者 10 例のうち、10 例が症状改善後に追加投与を受けた。このうち 4 例で肺臓炎が再発した。 NSCLC では、6 週ごとの YERVOY 1 mg/kg 及び 2 週ごとの nivolumab 3 mg/kg の投与を受けた患者の 9%（50/576 例）で免疫介在性肺臓炎が発現し、内訳は Grade 4（0.5%）、Grade 3（3.5%）及び Grade 2（4.0%）の免疫介在性肺臓炎であった。4 例（0.7%）が肺臓炎により死亡した。持続期間の中央値は 1.5 ヵ月（範囲：5 日～25 ヵ月以上）であった。免疫介在性肺臓炎により YERVOY と nivolumab の併用投与の中止又は中断に至った患者の割合はそれぞれ 5%及び 3.6%であった。 肺臓炎が認められた患者全例で全身コルチコステロイドが必要となり、その後コルチコステロイドを漸減した。肺臓炎は患者の 72%で消失した。YERVOY と nivolumab の併用投与再開後、患者の約 13%（2/16 例）で肺臓炎が再発した。 *YERVOY 3 mg/kg と nivolumab の併用* HCC の治療として YERVOY 3 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 10%（5/49 例）で免疫介在性肺臓炎が発現した。発現までの期間の中央値は 8.3 ヵ月（範囲：1.2～17.5 ヵ月）であった。免疫介在性肺臓炎により投与中止又は投与中断に至った患者の割合はそれぞれ 6.1%及び 4.1%であった。すべての肺臓炎患者が高用量コル

チコステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受け、投与期間の中央値は 23 日（範囲：12 日～1.4 ヵ月）であった。患者の 60%で完全に消失した。肺臓炎のため YERVOY 又は nivolumab の投与を中断した 2 例のうち 2 例が症状改善後に追加投与を受け、1 例で肺臓炎が再発した。

腎機能障害を伴う免疫介在性腎炎

YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用

RCC 又は mCRC の治療として YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 4.1%（27/666 例）に腎機能障害を伴う免疫介在性の腎炎が認められ、内訳は Grade 4 が 0.6%、Grade 3 が 1.1%、Grade 2 が 2.2%であった。腎機能障害を伴う腎炎により、患者の 1.2%で YERVOY と nivolumab の投与を中止し、1.8%で YERVOY と nivolumab の投与を中断した。

YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者では、副腎皮質ステロイドの全身投与が腎機能障害を伴う免疫介在性の腎炎の特定に必要な診断基準の 1 つであった。したがって、腎機能障害を伴う免疫介在性の腎炎患者の 100%（27/27 例）で、副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。腎機能障害を伴う腎炎は 27 例中 67%で回復した。腎炎のため YERVOY 又は nivolumab の投与を中断した患者 12 例のうち、10 例が症状改善後に追加投与を受けた。このうち 4 例で腎炎が再発した。

その他の免疫性副作用

YERVOY を単剤投与又は nivolumab と併用投与する臨床試験全体で、以下に示すとおり、特に明記しない限り、以下の臨床的に重大な免疫介在性副作用が患者の 1%未満に発現し、一部は死亡に至った。

*神経系：*自己免疫性ニューロパチー（2%）、髄膜炎、脳炎、脊髄炎及び脱髄、筋無力症候群／重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、神経不全麻痺、運動機能障害

*心血管系：*血管障害、心筋炎、心膜炎、側頭動脈炎、血管炎

*眼：*眼瞼炎、上強膜炎、虹彩炎、眼窩筋炎、強膜炎、ぶどう膜炎。網膜剥離を伴う場合もある。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,YERVOY 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。

*消化器：*十二指腸炎、胃炎、膵炎（1.3%）

*筋骨格系及び結合組織：*関節炎、筋炎、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、横紋筋融解症

*その他（血液／免疫）：*再生不良性貧血、結膜炎、血球減少症（2.5%）、好酸球増加症（2.1%）、多形紅斑、組織球性壊死性リンパ節炎（菊池リンパ節炎）、過敏性血管炎、髄膜炎、感音性聴力低下、乾癬、サルコイドーシス、全身性炎症反応症候群、実質臓器移植拒絶反応

5.2 注入に伴う反応

重度の注入に伴う反応が YERVOY で発現する可能性がある。重度または生命を脅かす注入に伴う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に伴う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（2.3）参照］*悪性黒色腫の治療のため YERVOY 3 mg/kg 又は 10 mg/kg の単剤投与を受けた患者の 2.9%（28/982 例）に注入に伴う反応が発現した。RCC 又は mCRC の治療として YERVOY 1 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 5%（33/666 例）に注入

	に伴う反応が認められた。HCC の治療のため YERVOY 3 mg/kg と nivolumab の併用投与を受けた患者の 8%（4/49 例）に注入に伴う反応が発現した。注入に伴う反応は、YERVOY 1 mg/kg を 6 週間間隔、nivolumb 3 mg/kg を 2 週間間隔で併用投与した悪性胸膜中皮腫患者の 12%（37/300 例）に発現した。 **5.3 YERVOY 投与後の同種造血幹細胞移植の合併症** 同種造血幹細胞移植（HSCT）の前後に YERVOY を投与された患者では、致命的または重篤な移植片対宿主病（GVHD）が発生する可能性がある。これらの合併症は、CTLA-4 受容体遮断抗体と同種 HSCT との間で介入療法を行っても発現する可能性がある。 GVHD の証拠を得るために患者を注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。［*副作用（6.3）参照*］また、HSCT の施行後に YERVOY を投与する場合は，YERVOY による治療のリスクベネフィットを慎重に検討すること。。 **5.4 胚-胎児毒性** その作用機序及び動物試験から得られた調査結果に基づくと、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 の投与中及び最終投与から 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］*。 **5.5 nivolumab との併用におけるリスク** YERVOY は、進行性 RCC、MSI-H 又は dMMR mCRC、HCC 及び NSCLC 患者に対する nivolumab との併用を適応とする。併用療法に適用される追加のリスク情報については、nivolumab の添付文書を参照のこと。
副作用	以下の臨床的に重要な副作用は、添付文書の他項に記載されている： • 重度及び致死性の免疫介在性副作用*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］* • 注入に伴う反応*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。 **6.1 臨床試験での経験** 臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。 警告及び使用上の注意の項に記載されているデータは、MDX010-20 試験の患者 511 例における YERVOY 3 mg/kg の単剤投与（又は開発中の gp100 ペプチドワクチンとの併用投与）、CA184-029 試験の患者 471 例における YERVOY 10 mg/kg 単剤投与、CHECKMATE-214、CHECKMATE-142、CHECKMATE-227 及び CHECKMATE-743 の患者 1,362 例における YERVOY 1 mg/kg と nivolumab 3 mg/kg の併用投与、CHECKMATE-040 の患者 49 例における YERVOY 3 mg/kg と nivolumab 1 mg/kg の併用投与、EGFR 又は ALK 遺伝子変異を有さない未治療の転移性又は再発非小細胞肺癌の成人患者を対象とした非盲検、多施設共同、無作為化試験である CHECKMATE-9LA

における YERVOY 1 mg/kg と nivolumab 及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法の併用投与を反映している。

切除不能又は転移性悪性黒色腫

MDX010-20 試験では、前治療歴を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 643 例を対象に YERVOY の安全性を評価した。*［臨床試験（14.1）参照］* 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。YERVOY 3 mg/kg を単剤として 4 回静脈内投与（131 例）、YERVOY と開発中の gp100 ペプチドワクチンを併用投与（380 例）、又は gp100 ペプチドワクチンを単剤投与した（132 例）。本試験の患者への投与回数の中央値は 4 回（範囲：1～4 回）であった。

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 試験の副作用を表 4 に示す。

表 4：MDX010-20 試験で gp100 ペプチドワクチンと比較した YERVOY 投与患者における特定の副作用（≥5%）（全 Grade で群間差 5%超、Grade 3～5 で群間差 1%超）

	YERVOY3 mg/kg 131 例		YERVOY3 mg/kg 及び gp100 380 例		gp100 132 例	
	全 Grade (%)	Grade 3～5 (%)	全 Grade (%)	Grade 3～5 (%)	全 Grade (%)	Grade 3～5 (%)
一般・全身および投与部位の状態						
疲労	41	7	34	5	31	3
胃腸						
下痢	32	5	37	4	20	1
大腸炎	8	5	5	3	2	0
皮膚						
そう痒症	31	0	21	<1	11	0
発疹	29	2	25	2	8	0

悪性黒色腫における術後補助療法

CA184-029 試験では、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 例を対象に YERVOY の安全性を評価した。*［臨床試験（14.2）参照］* CA184-029 試験では、過去に悪性黒色腫に対する全身療法を受けた患者、自己免疫疾患を有する患者、全身免疫抑制療法を必要とする状態である患者、又は B 型肝炎、C 型肝炎又は HIV 検査陽性の患者を除外した。患者は 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。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。

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 試験の副作用を表 5 に示す。

表 5：CA184-029 試験において、プラセボ群と比較して YERVOY 投与患者で >5%の群間差が認められた副作用（≥5%）

副作用	YERVOY10 mg/kg 471 例		プラセボ 474 例	
	全 Grade (%)	Grade 3～5 (%)	全 Grade (%)	Grade 3～5 (%)
皮膚				
発疹	50	2.1	20	0
そう痒症	45	2.3	15	0
胃腸				
下痢	49	10	30	2.1
悪心	25	0.2	18	0
大腸炎	16	8	1.5	0.4
嘔吐	13	0.4	6	0.2
一般・全身および投与部位の状態				
疲労	46	2.3	38	1.5
体重減少	32	0.2	9	0.4
発熱	18	1.1	4.9	0.2
神経系				
頭痛	33	0.8	18	0.2
代謝および栄養				
食欲減退	14	0.2	3.4	0.2
精神				
不眠症	10	0	4.4	0

CA184-029 試験の特定の臨床検査値異常を表 6 に示す。

表 6：CA184-029 試験で YERVOY 投与患者における臨床検査値異常（>5%）のベースラインからの悪化（プラセボ群との差：>5%）[a]

臨床検査値異常	YERVOY 10 mg/kg[a]		プラセボ [a]	
	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	26	9	17	4.5
アミラーゼ増加	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。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。

他の臨床成績

YERVOY を 0.3～10 mg/kg の用量範囲で単剤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。

未治療の腎細胞癌

CHECKMATE-214 では、未治療の進行 RCC 患者 1082 名を対象に YERVOY と nivolumab の併用投与の安全性を評価した。*［臨床成績（14.3）を参照］* YERVOY 1 mg/kg と nivolumab 3 mg/kg の併用を 3 週ごとに 4 回静脈内投与し、その後 nivolumab 単剤を 3 mg/kg の投与量で 2 週ごとに投与（n=547）、またはスニチニブ 50 mg/日を各 6 週間サイクルの最初の 4 週間経口投与（n=535）した。治療期間の中央値は YERVOY と nivolumab の併用投与群で 7.9 ヶ月（範囲：1 日～21.4 ヶ月以上）であった。本試験では、YERVOY 及び nivolumab の併用投与群の患者の 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。

重篤な副作用は YERVOY と nivolumab の併用投与を受けた患者の 59%に発現した。YERVOY と nivolumab の併用投与の治療を受けた患者の 2%以上で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、および大腸炎であった。

YERVOY と nivolumab の併用投与を受けた患者では、治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は 31%、投与延期に至った副作用の発現率は 54%であった。

YERVOY と nivolumab の併用投与群で最もよく見られた副作用（20%以上）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。CHECKMATE-214 の副作用を表 7 に要約する。

表 7：CHECKMATE-214 で YERVOY と nivolumab の併用投与を受けた患者に発現した副作用（>15%）

副作用	YERVOY 1 mg/kg と Nivolumab（n=547）		スニチニブ（n=535）	
	Grade 1～4 (%)	Grade 3～4 (%)	Grade 1～4 (%)	Grade 3～4 (%)
一般・全身状態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
皮膚および皮下組織				
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
消化器				
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
筋骨格系および結合組織				
筋骨格痛 [d]	37	4.0	40	2.6
関節痛	23	1.3	16	0
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
代謝および栄養				
食欲減退	21	1.8	29	0.9

神経系				
頭痛	19	0.9	23	0.9
内分泌				
甲状腺機能低下症	18	0.4	27	0.2

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。

CHECKMATE-214 の臨床検査値異常を表 8 に要約する。

表 8：CHECKMATE-214 で YERVOY と nivolumab の併用投与を受けた患者におけるベースラインからの臨床検査値異常の悪化（>15%）

臨床検査値異常	YERVOY 1 mg/kg と Nivolumab[a]		スニチニブ[a]	
	Grade 1～4 (%)	Grade 3～4 (%)	Grade 1～4 (%)	Grade 3～4 (%)
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
血液学的検査				
貧血	43	3.0	64	9
リンパ球減少症	36	5	63	14

[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が査測定で 1 回以上の両方が入手可能であった患者数に基づく：YERVOY と nivolumab 併用投与群（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、YERVOY と nivolumab 併用投与群（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。

MSI-High 又は dMMR の転移性結腸・直腸癌

CHECKMATE-142 の単一群コホートにおいて、既治療の MSI-H 又は dMMR mCRC を有する 119 例の患者を対象とし YERVOY と nivolumab 併用投与の安全性を評価した。*［臨床試験（14.4）参照］*すべての症例が転移性疾患に対するフルオロウラシルベースの化学療法を受けていた。69%は過去にフルオロピリミジン、オキサリプラチンとイリノテカンによる治療を受けており、29%は抗 EGFR 抗体の投与を受けた。患者には、1mg/kg の YERVOY と 3mg/kg の nivolumab の投与を 21 日を 1 サイクルとして、4 回実施、そして、その後、疾患の進行または忍容できない毒性が認められるまで nivolumab 3mg/kg が 2 週間間隔で投与した。YERVOY への曝露期間中央値は 2.1 ヵ月であった。

重大な副作用は、YERVOY と nivolumab 併用投与を受けた患者の 47%に発現した。2%以上の患者において報告された最も頻繁に認められた重大な副作用は、大腸炎／下痢、肝事象、腹痛、急性腎障害、発熱、および脱水であった。

YERVOY と nivolumab の併用コホートで最も一般的な副作用（20%以上）は、疲労、下痢、発熱、筋骨格痛、腹痛、そう痒症、悪心、発疹、食欲減退、および嘔吐であった。CHECKMATE-142 での副作用を表 9 に要約する。

表 9：患者の≥10%で生じた副作用（CHECKMATE-142）

副作用	**YERVOY＋nivolumab MSI-H/dMMR コホート（n=119）**	
副作用名	全 Grade (%)	Grade 3-4 (%)
一般・全身および投与部位の状態		
疲労[a]	49	6
発熱	36	0
浮腫[b]	7	0
胃腸		
下痢	45	3.4
腹痛[c]	30	5
悪心	26	0.8
嘔吐	20	1.7
便秘	15	0
筋骨格系および結合組織		

筋骨格痛 [d]	36	3.4
関節痛	14	0.8
皮膚および皮下組織		
そう痒症	28	1.7
発疹 [e]	25	4.2
皮膚乾燥	11	0
感染症および寄生虫症		
上気道感染 [f]	9	0
代謝および栄養		
食欲減退	20	1.7
呼吸、胸部、および縦隔		
咳嗽	19	0.8
呼吸困難	13	1.7
神経系		
頭痛	17	1.7
浮動性めまい	11	0
内分泌		
高血糖症	6	1
甲状腺機能低下症	14	0.8
甲状腺機能亢進症	12	0
臨床検査		
体重減少	10	0
精神		
不眠症	13	0.8

毒性グレードは、NCI CTCAE v4 に基づく。

[a] 無力症を含む。
[b] 末梢性浮腫および末梢腫脹を含む。
[c] 上腹部痛、下腹部痛および腹部不快感を含む。
[d] 背部痛、四肢痛、筋肉痛、頸部痛および骨痛を含む。
[e] 斑状丘疹状、紅斑性、および全般性と説明される皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎および発疹を含む。
[f] 上咽頭炎および鼻炎を含む。

CHECKMATE-142 において YERVOY 投与患者の 10%未満において報告されたその他の臨床的に重要な副作用は、脳炎（0.8%）、壊死性筋炎（0.8%）およびぶどう膜炎（0.8%）であった。

CHECKMATE-142 の臨床検査値異常を表 10 に要約する。

表 10：患者の≥10%で生じたベースライン [a] からの臨床検査値異常（CHECKMATE-142）

臨床検査値異常	YERVOY＋nivolumab MSI-H/dMMR コホート（n=119）	
	全 Grade (%)	Grade3-4 (%)
血液学的検査		
貧血症	42	9
血小板減少症	26	0.9
リンパ球減少症	25	6
好中球減少症	18	0
血液化学的検査		
AST 増加	40	12
リパーゼ増加	39	12
アミラーゼ増加	36	3.4
ALT 増加	33	12
アルカリホスファターゼ増加	28	5
低ナトリウム血症	26	5
クレアチニン増加	25	3.6
高カリウム血症	23	0.9
ビリルビン増加	21	5
低マグネシウム血症	18	0
低カルシウム血症	16	0
低カリウム血症	15	1.8

[a] 各検査値異常の発生率は、ベースライン時及び試験中少なくとも 1 回の臨床検査値の測定値を有している患者数に基づく。YERVOY と nivolumab の併用投与患者における評価可能な患者数は 87～114 例であり、nivolumab 単剤投与患者における評価可能な患者数は 62～71 例の範囲である。

肝細胞癌

CHECKMATE-040 のコホート 4 に組み入れられたソラフェニブ投与中に進行した又はソラフェニブ不耐となった Child-Pugh 分類 A の肝硬変を伴う HCC 患者 49 例の部分集団において、YERVOY3 mg/kg と nivolumab1 mg/kg 併用投与の安全性を評価した。YERVOY 及び nivolumab を 3 週間間隔で 4 回投与し、その後疾患進行又は許容できない毒性の発現まで nivolumab240 mg を 2 週間間隔で単剤投与した。

YERVOY と nivolumab の併用投与中、49 例中 33 例（67%）が YERVOY と nivolumab の予定された 4 回の投与をすべて受けた。全投与期間における YERVOY 投与期間の中央値は 2.1 ヵ月（範囲：0～4.5 ヵ月）、nivolumab 投与期間の中央値は 5.1 ヵ月（範囲：0～35 ヵ月以上）であった。投与期間は患者の 47%で 6 ヵ月超、35%で 1 年超であった。重篤な副作用は 59%で認められた。副作用のため患者の 29%が投与を中止し、65%が投与を延期した。

患者の 4%以上で報告された重篤な副作用は、発熱、下痢、貧血、AST 増加、副腎機能不全、腹水、食道静脈瘤出血、低ナトリウム血症、血中ビリルビン増加及び肺臓炎であった。

CHECKMATE-040 における YERVOY と nivolumab 併用投与時の副作用を表 11 に、臨床検査値異常を表 12 に要約する。

表 11： CHECKMATE-040 のコホート 4 で YERVOY と nivolumab の併用投与を受けた患者の 10%以上で発現した副作用

副作用	YERVOY 及び nivolumab (n=49)	
	全 Grade（%）	Grade3～4（%）
皮膚および皮下組織		
発疹	53	8
そう痒症	53	4
筋骨格系および結合組織		
筋骨格痛	41	2
関節痛	10	0
胃腸		
下痢	39	4
腹痛	22	6
悪心	20	0
腹水	14	6
便秘	14	0
口内乾燥	12	0
消化不良	12	2
嘔吐	12	2
口内炎	10	0
呼吸器、胸郭および縦隔		
咳嗽	37	0
呼吸困難	14	0

	肺臓炎	10	2
	代謝および栄養		
	食欲減退	35	2
	一般・全身		
	疲労	27	2
	発熱	27	0
	倦怠感	18	2
	浮腫	16	2
	インフルエンザ様疾患	14	0
	悪寒	10	0
	神経系		
	頭痛	22	0
	浮動性めまい	20	0
	内分泌		
	甲状腺機能低下症	20	0
	副腎機能不全	18	4
	臨床検査		
	体重減少	20	0
	精神		
	不眠症	18	0
	血液およびリンパ系		
	貧血	10	4
	感染症		
	インフルエンザ	10	2
	血管		
	低血圧	10	0

YERVOY と nivolumab の併用投与を受けた患者の 10%未満で報告された臨床的に重要な副作用は、高血糖（8%）、大腸炎（4%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2%）であった。

表 12： CHECKMATE-040 のコホート 4 で YERVOY と nivolumab の併用投与を受けた患者におけるベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常（10%以上）

臨床検査値異常	YERVOY 及び nivolumab (n=47)	
	全 Grade（%）	Grade3～4（%）
血液検査		
リンパ球減少症	53	13
貧血	43	4.3
好中球減少症	43	9
白血球減少症	40	2.1
血小板減少症	34	4.3
生化学検査		
AST 増加	66	40
ALT 増加	66	21
ビリルビン増加	55	11
リパーゼ増加	51	26
低ナトリウム血症	49	32
低カルシウム血症	47	0
アルカリホスファターゼ増加	40	4.3
アミラーゼ増加	38	15
低カリウム血症	26	2.1
高カリウム血症	23	4.3
クレアチニン増加	21	0
低マグネシウム血症	11	0

YERVOY と nivolumab の併用投与を受けた患者では、ベースライン時に活動性 HBV 又は HCV を有していた患者のそれぞれ 28 例中 4 例（14%）及び 4 例中 2 例（50%）でウイルス学的ブレークスルーが認められた。HBV のウイルス学的ブレークスルーは、ベースライン時に HBV DNA が検出された患者で、HBV DNA が 1 log 以上増加した場合と定義した。HCV のウイルス学的ブレークスルーは、ベースラインからの HCV RNA の 1 log の増加と定義した。

転移性 NSCLC の一次治療：nivolumab との併用投与

EGFR 又は ALK 遺伝子変異を有さない未治療の転移性又は再発性 NSCLC 患者を対象とした無作為化、多施設共同、複数コホート、非盲検試験である CHECKMATE-227 において YERVOY を nivolumab と併用投与したときの安全性を評価した。 *[臨床試験*

(14.6) 参照] 同試験では、未治療の脳転移、癌性髄膜炎、活動性自己免疫疾患、又は全身免疫抑制療法を要する疾患を有する患者を除外した。患者には 6 週間間隔で YERVOY 1 mg/kg を 30 分かけて点滴静注及び 2 週間間隔で nivolumab 3 mg/kg を 30 分かけて点滴静注、又は 3 週間間隔でプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法を 4 サイクル投与した。YERVOY 及び nivolumab 投与患者における投与期間の中央値は 4.2 ヵ月（範囲：1 日～25.5 ヵ月）であり、YERVOY 及び nivolumab の投与期間は患者の 39%で 6 ヵ月超、23%で 1 年超であった。人口統計学的特性は以下のとおりであった：年齢中央値 64 歳（範囲：26～87 歳）、48%が 65 歳以上、76%が白人、67%が男性。ベースラインの ECOG パフォーマンスステータスは 0（35%）又は 1（65%）であり、85%が元／現喫煙者、11%で脳転移、28%で扁平上皮癌、72%で非扁平上皮癌の組織像が認められた。

重篤な副作用は 58%で認められた。副作用のため患者の 24%が YERVOY 及び nivolumab の投与を中止し、53%が投与を 1 回以上中断した。

主な重篤な副作用（2%以上）は、肺炎、下痢／大腸炎、肺臓炎、肝炎、肺塞栓症、副腎機能不全及び下垂体炎であった。致死的な副作用が患者の 1.7%に発現した。これらの事象には、肺臓炎（4 例）、心筋炎、急性腎障害、ショック、高血糖、多臓器不全及び腎不全が含まれた。主な副作用（20%以上）は、疲労、発疹、食欲減退、筋骨格痛、下痢／大腸炎、呼吸困難、咳嗽、肝炎、悪心及びそう痒症であった。

表 13 及び表 14 に、それぞれ CHECKMATE-227 における特定の副作用及び臨床検査値異常を要約する。

表 13： YERVOY と nivolumab の投与を受けた患者の 10%以上に発現した副作用 - CHECKMATE-227

副作用	YERVOY 及び nivolumab（n=576）		プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法（n=570）	
	全 Grade（%）	Grade3～4（%）	全 Grade（%）	Grade3～4（%）
一般・全身				
疲労 [a]	44	6	42	4.4
発熱	18	0.5	11	0.4
浮腫 [b]	14	0.2	12	0.5
皮膚および皮下組織				
発疹 [c]	34	4.7	10	0.4
そう痒症 [d]	21	0.5	3.3	0
代謝および栄養				
食欲減退	31	2.3	26	1.4
筋骨格系および結合組織				
筋骨格痛 [e]	27	1.9	16	0.7
関節痛	13	0.9	2.5	0.2

胃腸				
下痢／大腸炎 [f]	26	3.6	16	0.9
悪心	21	1.0	42	2.5
便秘	18	0.3	27	0.5
嘔吐	13	1.0	18	2.3
腹痛 [g]	10	0.2	9	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔				
呼吸困難 [h]	26	4.3	16	2.1
咳嗽 [i]	23	0.2	13	0
肝胆道系				
肝炎 [j]	21	9	10	1.2
内分泌				
甲状腺機能低下症 [k]	16	0.5	1.2	0
甲状腺機能亢進症 [l]	10	0	0.5	0
感染症および寄生虫症				
肺炎 [m]	13	7	8	4.0
神経系				
頭痛	11	0.5	6	0

[a] 疲労及び無力症を含む。
[b] 眼瞼浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫、浮腫、末梢性浮腫、及び眼窩周囲浮腫を含む。
[c] 自己免疫性皮膚炎、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、水疱性皮膚炎、接触皮膚炎、剥脱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、肉芽腫性皮膚炎、全身性皮疹、薬疹、異汗性湿疹、湿疹、剥脱性皮疹、結節性皮疹、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹及び中毒性皮疹を含む。
[d] そう痒症及び全身性そう痒症を含む。
[e] 背部痛、骨痛、筋骨格系胸痛、筋骨格系不快感、筋骨格痛、筋肉痛及び四肢痛を含む。
[f] 大腸炎、顕微鏡的大腸炎、潰瘍性大腸炎、下痢、感染性腸炎、腸炎、感染性小腸結腸炎及びウイルス性腸炎を含む。
[g] 腹部不快感、腹痛、下腹部痛、上腹部痛及び腹部圧痛を含む。
[h] 呼吸困難及び労作性呼吸困難を含む。
[i] 咳嗽及び湿性咳嗽を含む。
[j] アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、自己免疫性肝炎、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇、肝不全、肝機能異常、肝炎、E 型肝炎、肝細胞損傷、肝毒性、高ビリルビン血症、免疫性肝炎、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇及びトランスアミナーゼ上昇を含む。
[k] 自己免疫性甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン増加、甲状腺機能低下症、原発性甲状腺機能低下症、甲状腺炎及び遊離トリヨードチロニン減少を含む。

[l] 血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺機能亢進症、遊離トリヨードチロニン増加を含む。
[m] 下気道感染、細菌性下気道感染、肺感染、肺炎、アデノウイルス性肺炎、誤嚥性肺炎、細菌性肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、インフルエンザ性肺炎、ウイルス性肺炎、異型肺炎、器質化肺炎を含む。

CHECKMATE-227 におけるその他の臨床的に重要な副作用：
皮膚および皮下組織：蕁麻疹、脱毛症、多形紅斑、尋常性白斑
胃腸：口内炎、膵炎、胃炎
筋骨格系および結合組織：関節炎、リウマチ性多発筋痛、横紋筋融解症
神経系：末梢性ニューロパチー、自己免疫性脳炎
血液およびリンパ系：好酸球増加症
眼障害：霧視、ぶどう膜炎
心臓：心房細動、心筋炎

表 14： YERVOY と nivolumab の投与を受けた患者の 20%以上に発現したベースライン[a]からの臨床検査値の悪化 - CHECKMATE-227

臨床検査値異常	YERVOY 及び nivolumab		プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法	
	Grade 1-4 (%)	Grade 3～4 (%)	Grade 1～4 (%)	Grade 3～4 (%)
血液検査				
貧血	46	3.6	78	14
リンパ球減少症	46	5	60	15
生化学検査				
低ナトリウム血症	41	12	26	4.9
AST 増加	39	5	26	0.4
ALT 増加	36	7	27	0.7
リパーゼ増加	35	14	14	3.4
アルカリホスファターゼ増加	34	3.8	20	0.2
アミラーゼ増加	28	9	18	1.9
低カルシウム血症	28	1.7	17	1.3
高カリウム血症	27	3.4	22	0.4
クレアチニン増加	22	0.9	17	0.2

[a] 各検査値の発現率は、YERVOY 及び nivolumab 投与群（範囲：494～556 例）並びに化学療法群（範囲：469～542 例）のベースライン及び治験期間中に少なくとも一つの測定値が得られた患者数に基づく。

転移性又は再発性 NSCLC の一次治療：nivolumab 及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法との併用投与

CHECKMATE-9LA において YERVOY を nivolumab 及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法と併用したときの安全性を評価した。*［臨床試験（14.6）参照］*患者には 6 週間間隔で YERVOY 1 mg/kg と 3 週間間隔で nivolumab 360 mg 及び 3 週間間隔でプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法を 2 サイクルを併用投与、又は 3 週間間隔でプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法を 4 サイクルを投与した。YERVOY と nivolumab 及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法の併用投与期間の中央値は 6 ヵ月（範囲：1 日～19 ヵ月）であり、YERVOY 及び nivolumab の投与期間は患者の 50%で 6 ヵ月超、13%で 1 年超であった。

YERVOY と nivolumab 及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法との併用投与を受けた患者の 57%に重篤な副作用が発現した。主な重篤な副作用（2%超）は、肺炎、下痢、発熱性好中球減少症、貧血、急性腎障害、筋骨格痛、呼吸困難、肺臓炎、及び呼吸不全であった。致死的な副作用は 7 例（2%）に発現し、その内訳は肝毒性、急性腎不全、敗血症、肺臓炎、低カリウム血症を伴う下痢、及び血小板減少症に伴う大量の喀血であった。

副作用のため患者の 24%が YERVOY と nivolumab 及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法との併用投与を中止し、56%が投与を 1 回以上中断した。主な副作用（20%以上）は、疲労、筋骨格痛、悪心、下痢、発疹、食欲減退、便秘、及びそう痒症であった。

表 15 及び表 16 に、それぞれ CHECKMATE-9LA における特定の副作用及び臨床検査値異常を要約する。

表 15： YERVOY と nivolumab 及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法の投与を受けた患者の 10%超に発現した副作用 - CHECKMATE-9LA

副作用	YERVOY と nivolumab 及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法 (n=358)		プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法 (n=349)	
	全 Grade (%)	Grade3～4 (%)	全 Grade (%)	Grade3～4 (%)
一般・全身				
疲労 [a]	49	5	40	4.9
発熱	14	0.6	10	0.6
筋骨格系および結合組織				
筋骨格痛 [b]	39	4.5	27	2.0
胃腸				
悪心	32	1.7	41	0.9
下痢 [c]	31	6	18	1.7
便秘	21	0.6	23	0.6
嘔吐	18	2.0	17	1.4

腹痛[d]	12	0.6	11	0.9
皮膚および皮下組織				
発疹[e]	30	4.7	10	0.3
そう痒症[f]	21	0.8	2.9	0
脱毛症	11	0.8	10	0.6
代謝および栄養				
食欲減退	28	2.0	22	1.7
呼吸器、胸郭および縦隔				
咳嗽[g]	19	0.6	15	0.9
呼吸困難[h]	18	4.7	14	3.2
内分泌				
甲状腺機能低下症[i]	19	0.3	3.4	0
神経系				
頭痛	11	0.6	7	0
浮動性めまい[j]	11	0.6	6	0

NCI CTCAE v4 に従って毒性を Grade 分類した。

[a] 疲労及び無力症を含む
[b] 筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋骨格痛、骨痛、側腹部痛、筋痙縮、筋骨格系胸痛、筋骨格障害、骨炎、筋骨格硬直、非心臓性胸痛、関節痛、関節炎、関節障害、関節滲出液、乾癬性関節症、滑膜炎を含む
[c] 大腸炎、潰瘍性大腸炎、下痢及び腸炎を含む
[d] 腹部不快感、腹痛、下腹部痛、上腹部痛及び消化器痛を含む
[e] ざ瘡、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、水疱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、湿疹、膿漏性角皮症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚剥脱、皮膚反応、皮膚毒性、スティーブンス・ジョンソン症候群、蕁麻疹を含む
[f] そう痒症及び全身性そう痒症を含む
[g] 咳嗽、湿性咳嗽及び上気道咳症候群を含む
[h] 呼吸困難、安静時呼吸困難及び労作性呼吸困難を含む
[i] 自己免疫性甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン増加、甲状腺機能低下症、甲状腺炎及び遊離トリヨードサイロニン減少を含む
[j] 浮動性めまい、回転性めまい及び頭位性回転性めまいを含む

表 16： YERVOY と nivolumab 及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法の投与を受けた患者の 20%以上に発現したベースライン [a] からの臨床検査値の悪化 - CHECKMATE-9LA

臨床検査値異常	YERVOY と nivolumab 及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法		プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法	
	Grade1～4 (%)	Grade3～4 (%)	Grade1～4 (%)	Grade3～4 (%)
血液検査				
貧血	70	9	74	16
リンパ球減少症	41	6	40	11
好中球減少症	40	15	42	15
白血球減少症	36	10	40	9
血小板減少症	23	4.3	24	5
生化学検査				
高血糖	45	7	42	2.6
低ナトリウム血症	37	10	27	7
ALT 増加	34	4.3	24	1.2
リパーゼ増加	31	12	10	2.2
アルカリホスファターゼ増加	31	1.2	26	0.3
アミラーゼ増加	30	7	19	1.3
AST 増加	30	3.5	22	0.3
低マグネシウム血症	29	1.2	33	0.6
低カルシウム血症	26	1.4	22	1.8
クレアチニン増加	26	1.2	23	0.6
高カリウム血症	22	1.7	21	2.1

[a] 各検査値の発現率は、ベースライン時に測定された臨床検査値及び治験期間中に測定された臨床検査値の両方を有する患者数（YERVOY+nivolumab+プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法群［範囲:197～347 例］及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法群［範囲：191～335 例］）に基づく。

<u>切除不能な悪性胸膜中皮腫の一次治療：nivolumab との併用投与</u>

未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者を対象とした無作為化、非盲検試験である CHECKMATE-743 において YERVOY を nivolumab と併用したときの安全性を評価した。［臨床試験 *（14.7）*参照］患者には 6 週間隔で YERVOY 1 mg/kg を 30 分かけて点滴静注及び 2 週間間隔で nivolumab 3 mg/kg を 30 分かけて点滴静注を最長 2 年間まで、又はプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法を最大 6 サイクル投与した。YERVOY

と nivolumab 併用療法の投与期間の中央値は 5.6 ヵ月（範囲：0 ヵ月～26.2 ヵ月）であり、YERVOY 及び nivolumab の投与期間は患者の 48%で 6 ヵ月超、24%で 1 年超であった。

YERVOY と nivolumab の併用投与を受けた患者の 54%に重篤な副作用が発現した。主な重篤な副作用（2%以上）は、肺炎、発熱、下痢、肺臓炎、胸水、呼吸困難、急性腎不全、注入に伴う反応、筋骨格痛及び肺塞栓症であった。致命的な副作用は 4 例（1.3%）に発現し、その内訳は肺臓炎、急性心不全、敗血症及び脳炎であった。

副作用のため患者の 23%が YERVOY と nivolumab の併用投与を中止し、52%が投与を 1 回以上中断した。さらに、副作用のため患者の 4.7%が YERVOY のみ投与を中止した。

主な副作用（20%以上）は疲労、筋骨格痛、発疹、下痢、呼吸困難、悪心、食欲減退、咳嗽及びそう痒症であった。

CHECKMATE-743 の副作用及び臨床検査値異常を表 17 及び表 18 に示す。

表 17: YERVOY と nivolumab の投与を受けた患者の 10%以上に発現した副作用 - CHECKMATE-743

副作用	YERVOY と nivolumab (n=300)		化学療法 (n=284)	
	全 Grade (%)	Grade3~4 (%)	全 Grade (%)	Grade3~4 (%)
一般・全身				
疲労 [a]	43	4.3	45	6
発熱 [b]	18	1.3	4.6	0.7
浮腫 [c]	17	0	8	0
筋骨格系および結合組織				
筋骨格痛 [d]	38	3.3	17	1.1
関節痛	13	1.0	1.1	0
皮膚および皮下組織				
発疹 [e]	34	2.7	11	0.4
そう痒症 [f]	21	1.0	1.4	0
胃腸				
下痢 [g]	32	6	12	1.1
悪心	24	0.7	43	2.5
便秘	19	0.3	30	0.7
腹痛 [h]	15	1	10	0.7
嘔吐	14	0	18	2.1
呼吸器、胸郭および縦隔				
呼吸困難 [i]	27	2.3	16	3.2

咳嗽 [j]	23	0.7	9	0
代謝および栄養				
食欲減退	24	1.0	25	1.4
内分泌				
甲状腺機能低下症 [k]	15	0	1.4	0
感染症および寄生虫症				
上気道感染 [l]	12	0.3	7	0
肺炎 [m]	10	4.0	4.2	2.1

[a] 疲労及び無力症を含む
[b] 発熱及び腫瘍熱を含む
[c] 浮腫、全身性浮腫、末梢性浮腫及び末梢性腫脹を含む
[d] 筋骨格痛、背部痛、骨痛、側腹部痛、不随意性筋収縮、筋痙縮、筋攣縮、筋骨格系胸痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頚部痛、非心臓性胸痛、四肢痛、リウマチ性多発筋痛及び脊髄痛を含む
[e] 発疹、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、自己免疫性皮膚炎、水疱性皮膚炎、接触性皮膚炎、皮膚炎、薬疹、異汗性湿疹、湿疹、紅斑性皮疹、剥脱性皮疹、全身性剥脱性皮膚炎、全身性皮疹、肉芽腫性皮膚炎、膿皮症、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様皮疹、丘疹性皮疹、乾癬様皮膚炎、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚剥脱、皮膚反応、皮膚毒性、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性皮疹、蕁麻疹を含む
[f] そう痒症、アレルギー性そう痒症、全身性そう痒症を含む
[g] 下痢、大腸炎、腸炎、感染性腸炎、腸炎、感染性腸炎、顕微鏡的大腸炎、潰瘍性大腸炎及びウイルス性腸炎を含む
[h] 腹痛、腹部不快感、腹部圧痛、胃腸痛、下腹部痛及び上腹部痛を含む
[i] 呼吸困難、安静時呼吸困難及び労作性呼吸困難を含む
[j] 咳嗽、湿性咳嗽及び上気道咳嗽症候群を含む
[k] 甲状腺機能低下症、自己免疫性甲状腺炎、遊離トリヨードチロニン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、原発性甲状腺機能低下症、甲状腺炎及び自己免疫性甲状腺機能低下症を含む
[l] 上気道感染、鼻咽頭炎、咽頭炎及び鼻炎を含む
[m] 肺炎、下気道感染、肺感染、誤嚥性肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎を含む

表 18: YERVOY と nivolumab の併用投与を受けた患者の 20%以上に発現したベースライン [a] からの臨床検査値の悪化 - CHECKMATE-743

臨床検査値異常	YERVOY と nivolumab		化学療法	
	Grade1~4 (%)	Grade3~4 (%)	Grade1~4 (%)	Grade3~4 (%)
生化学検査				
高血糖	53	3.7	34	1.1
AST 増加	38	7	17	0

ALT 増加	37	7	15	0.4
リパーゼ増加	34	13	9	0.8
低ナトリウム血症	32	8	21	2.9
アルカリホスファターゼ増加	31	3.1	12	0
高カリウム血症	30	4.1	16	0.7
低カルシウム血症	28	0	16	0
アミラーゼ増加	26	5	13	0.9
クレアチニン増加	20	0.3	20	0.4
血液検査				
リンパ球減少症	43	8	57	14
貧血	43	2.4	75	15

[a] 各検査値の発現率は、ベースライン時に測定された臨床検査値及び治験期間中に少なくとも 1 回測定された臨床検査値の両方を有する患者数（YERVOY+nivolumab 群［範囲:109～297 例］及び化学療法群［範囲：90～276 例］）に基づく

6.2 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。

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 11 例（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抗 Ipilimumab 抗体の発現を受けた 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 アッセイを用いて抗 ipilimumab 抗体陽性であった。中和抗体陽性の患者はいなかった。抗 ipilimumab 抗体陽性の患者では infusion reactoin は認められなかった。

CHECKMATE-214 および CHECKMATE-142 の抗 ipilimumab 抗体が評価可能な 499 例の患者のうち、27 例（5.4%）が抗 ipilimumab 抗体に陽性であった。ipilimumab に対する中和抗体を持つ患者はいなかった。抗 ipilimumab 抗体の存在により、YERVOY への注入反応の発生率の増加を示す証拠は認められなかった。

CHECKMATE-227 のパート 1 の抗 ipilimumab 抗体が評価可能であった 483 例のうち、8.5%が投与中に発現した抗 ipilimumab 抗体陽性であった。ipilimumab に対する中和抗体が認められた患者はいなかった。同じ試験のパート 1 では、抗 nivolumab 抗体が評価可能であった 491 例のうち、36.7%が抗 nivolumab 抗体陽性、1.4%が抗 nivolumab 中和抗体陽性であった。

CHECKMATE-9LA の抗 ipilimumab 抗体が評価可能であった 305 例のうち、8%が抗 ipilimumab 抗体陽性、1.6%が抗 ipilimumab 中和抗体陽性であった。抗 ipilimumab 抗体

	陽性患者において、YERVOY に対する注入反応の発現率が増加したというエビデンスはなかった。CHECKMATE-9LA で抗 nivolumab 抗体が評価可能であった 308 例のうち、34%が抗 nivolumab 抗体陽性、2.6%が抗 nivolumab 中和抗体陽性であった。 CHECKMATE-743 の抗 ipilimumab 抗体が評価可能であった 271 例のうち、13.7%が抗 ipilimumab 抗体陽性、0.4%が抗 ipilimumab 中和抗体陽性であった。CHECKMATE-743 で抗 nivolumab 抗体が評価可能であった 269 例のうち、25.7%が抗 nivolumab 抗体陽性、0.7%が抗 nivolumab 中和抗体陽性であった。 **6.3 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。 *血液およびリンパ系障害*：血球貪食性リンパ組織球症（HLH） *免疫系*：移植片対宿主病、実質臓器移植拒絶反応 *皮膚および皮下組織*：好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS 症候群）
薬物相互作用	なし
特定の集団における使用	**8.1 妊娠** <u>リスクの概要</u> 動物試験から得られた調査結果及びその作用機序に基づくと*［臨床薬理（12.1）参照］*、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。妊婦における YERVOY 曝露に関する臨床データは不十分である。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*（データ参照）*。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。妊婦には、胎児に対する潜在的リスクを伝えること。妊娠をブリストル・マイヤーズスクイブ（1-844-593-7869）に報告すること。 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。 <u>*データ*</u> *動物データ* 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（3 mg/kg 投与時の曲線下面積に基づくヒト曝露量の 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。 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。

8.2 授乳

リスクの概要

YERVOYの母乳移行、並びに授乳中の小児又は乳汁産生に対するYERVOYの影響に関するデータはない。サルでは、イピリムマブは乳汁中に移行した。*（データ参照）* 授乳中の小児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、YERVOYの投与中及び最終投与後3ヵ月間は授乳しないよう指導すること。

データ

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。

8.3 生殖能のある女性及び男性

妊娠検査

YERVOYの投与開始前に、妊娠可能な女性の妊娠の有無を確認すること。*［特別な集団への投与（8.1）参照］*

避妊

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。

8.4 小児等への投与

YERVOYの安全性および有効性は、12歳以上の小児患者において、切除不能または転移性黒色腫の治療及びフルオロピリミジン、オキサリプラチンおよびイリノテカンによる治療後に進行したMSI-HまたはdMMR mCRCの治療について確立されている。本年齢群におけるYERVOYの使用は、成人を対象としたYERVOYの適切な対照試験からのエビデンス、そして、小児および成人集団における3 mg/kgおよび1 mg/kgの曝露が同等であることを実証する集団薬物動態データによって裏付けられている。さらに、進行性黒色腫とMSI-HまたはdMMR mCRCの腫瘍生物学と経過は、成人と12歳以上の小児患者において十分に類似しており、成人データを小児患者に外挿することができる。

12歳以上の小児患者の安全性と有効性は、悪性黒色腫の術後補助療法および腎細胞癌の治療に対しては確立されていない。さらに、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。

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（NCT01445379）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、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（NCT01696045）でも検討された。

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。これら 2 試験では、小児患者に新たな安全性シグナルは認められなかった。

8.5 高齢者への投与

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。これらの患者と若年患者の間で安全性又は有効性の全体的な差はなかった。

CA184-029（悪性黒色腫における術後補助療法治療）試験及び CHECKMATE 142 試験（結腸・直腸癌）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。

CHECKMATE-214（腎細胞癌）で YERVOY 1 mg/kg と nivolumab との併用投与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。これらの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なかった

CHECKMATE-040（肝細胞癌）のコホート 4 において、YERVOY 3 mg/kg と nivolumab を併用投与された 49 例のうち、29%が 65 歳以上 74 歳以下、8%が 75 歳以上であった。YERVOY を nivolumab と併用投与した臨床試験では、65 歳以上の肝細胞癌患者数が不十分であったため、若年患者との反応の差を確認することはできなかった。

CHECKMATE-227（NSCLC）において、6 週間間隔で YERVOY 1 mg/kg 及び 2 週間間隔で nivolumab 3 mg/kg 投与に無作為割付された患者 576 例のうち、48%が 65 歳以上、10%が 75 歳以上であった。安全性に関して高齢患者と若年患者の間で全体的な差は報告されなかったが、75 歳以上の患者（29%）では、YERVOY と nivolumab の併用投与を受けた全患者（18%）と比較して、副作用による投与中止率が高かった。CHECKMATE-227 において 6 週間間隔で YERVOY 1 mg/kg 及び 2 週間間隔で nivolumab 3 mg/kg 投与に無作為割付された主要有効性集団（PD-L1≥1%）の患者 396 例中、全生存期間のハザード比は 65 歳未満の患者 199 例で 0.70（95% CI: 0.55, 0.89）、65 歳以上の患者 197 例で 0.91（95% CI: 0.72, 1.15）であった。*［臨床試験（14.6）参照］*

CHECKMATE-9LA（NSCLC）において、6 週間間隔で YERVOY 1 mg/kg と 3 週間間隔で nivolumab 360 mg 及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法（2 サイクル）の併用投与に無作為割付された患者 361 例のうち、51%が 65 歳以上、10%が 75 歳以上であった。安全性に関して高齢患者と若年患者の間で全体的な差は報告されなかったが、75 歳以上の患者（43%）では、YERVOY と nivolumab 及び化学療法の併用投与を受けた全患者（24%）と比較して、副作用による投与中止率が高かった。75 歳以上の化学療法のみを受けた患者における副作用による投与中止率は 16%であったのに対し、全患者における投与中止率は 13%であった。全生存期間に関する最新の解析に基づくと、CHECKMATE-9LA において YERVOY と nivolumab 及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法との併用に無作為化された患者 361 例のうち、全生存期間に関するハザード比は 65 歳未満の患者 176 例で 0.61（95% CI: 0.47, 0.80）であったのに対し、65 歳以上の患者 185 例では 0.73（95% CI: 0.56, 0.95）であった。

CHECKMATE-743（悪性胸膜中皮腫）において、6 週間間隔で YERVOY 1 mg/kg と 2 週間間隔で nivolumab 3 mg/kg の併用投与に無作為割付された 303 例のうち、77%が 65 歳以上、26%が 75 歳以上であった。安全性に関して高齢患者と若年患者の間で全体的な差は報告されなかったが、75 歳以上の患者では、重篤な副作用の発現率及び副作用

	による投与中止率（それぞれ 68%及び 35%）が YERVOY と nivolumab の併用投与を受けたすべての患者（それぞれ 54%及び 28%）と比較して高かった。化学療法を受けた 75 歳以上の患者では、重篤な副作用の発現率は 34%であり、副作用による投与中止率が 26%であったのに対し、すべての患者ではそれぞれ 28%及び 19%であった。YERVOY と nivolumab との併用に無作為化された患者の全生存期間のハザード比は 65 歳未満の患者 71 例では 0.76（95% CI:0.52, 1.11）であったのに対し、65 歳以上の患者 232 例では 0.74（95% CI:0.59, 0.93）であった。
過量投与	なし
添付文書の改訂年月日	2020 年 11 月

14 臨床試験

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に対するランダム化（3:1:1）、二重盲検、ダブルダミー試験（NCT00094653）である MDX010-20 試験において YERVOY の有効性を検討した。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。患者を YERVOY（3 mg/kg の用量で 3 週間ごとに 4 回静脈内投与）と開発中の不完全フロイントアジュバント含有ペプチドワクチン（gp100）（2 mg ペプチドを 3 週間ごとに 4 回深部皮下投与）の併用投与群、プラセボと gp100 2 mg を 3 週間ごとに 4 回深部皮下投与する群、又はプラセボと YERVOY を 3 mg/kg の用量で 3 週間ごとに 4 回静脈内投与する群に無作為に割り付けた。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 の治験責任医師により評価された奏効率（BORR）の各試験群間の比較、奏効期間などであった。腫瘍縮小効果の評価は、12 週目及び 24 週目、それ以降は 3 ヵ月ごとに実施した。12 週目又は 24 週目に客観的腫瘍縮小効果が認められた患者は、それぞれ 16 週目又は 28 週目に効果の持続性を確認するための評価を受けた。

合計 676 例の患者を無作為に割り付けた。内訳は YERVOY 及び gp100 併用投与群に 403 例、YERVOY の単剤投与群に 137 例、gp100 の単剤投与群に 136 例であった。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。

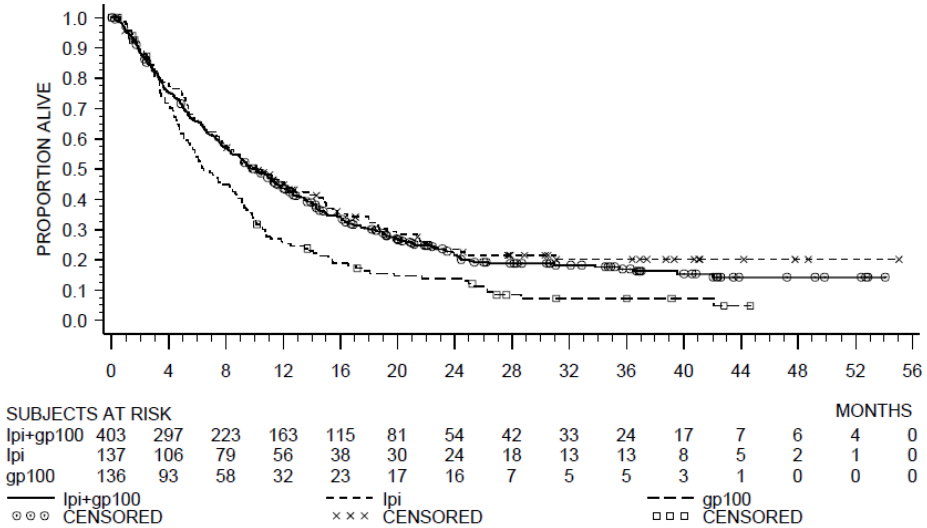
有効性の結果を表 19 及び図 1 に示す。

表 19：MDX010-20 試験における有効性の結果

	YERVOY 137 例	YERVOY+gp100 403 例	gp100 136 例
全生存期間			
中央値（月）（95% CI）	10 (8.0, 13.8)	10 (8.5, 11.5)	6 (5.5, 8.7)
ハザード比（対 gp100）（95% CI）	0.66 (0.51, 0.87)	0.68 (0.55, 0.85)	
P 値	p=0.0026[a]	p=0.0004	
ハザード比（対 YERVOY）（95% CI）		1.04 (0.83, 1.30)	
最良総合効果率（BORR）（95% CI）	10.9% (6.3%, 17.4%)	5.7% (3.7%, 8.4%)	1.5% (0.2%, 5.2%)
奏効期間中央値（月）	NR[b]	11.5	NR[b]

[a] 多重比較の調整は行っていない。
[b] 未到達

図 1：MDX010-20 試験における全生存期間の Kaplan Meier 曲線



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、プラセボ対照試験である CA184-029 試験（NCT00636168）において評

価された。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。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。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%）。

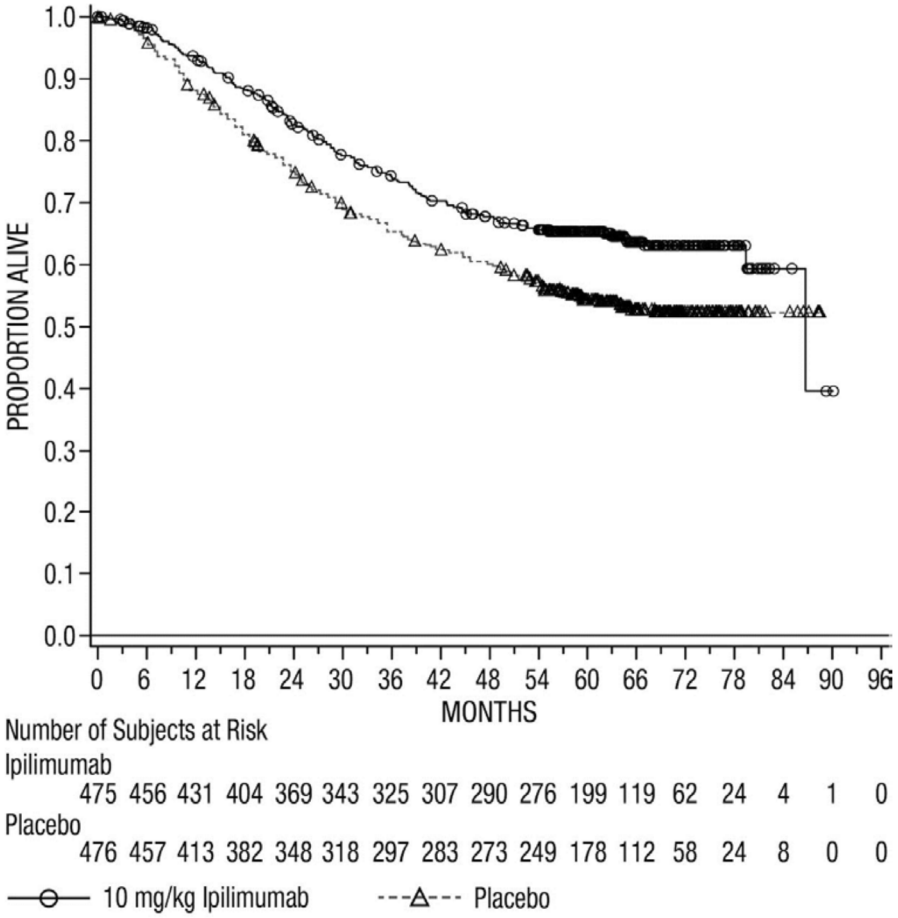
有効性の結果を表 20 及び図 2 に示す。

表 20：CA184-029 試験における有効性の結果

	YERVOY 10 mg/kg 475 例	**Placebo 476 例**
無再発生存期間		
イベント数	234 (49%)	294 (62%)
再発	220	289
死亡	14	5
中央値（ヵ月）（95% CI）	26(19, 39)	17(14, 22)
ハザード比（95% CI）	0.75(0.64, 0.90)	
P 値（log-rank 検定[a]）	P<0.002	
全生存期間		
死亡数	162 (34%)	214 (45%)
ハザード比（95% CI）	0.72(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：CA184-029 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



14.3 進行腎細胞癌

未治療の進行性 RCC 患者を対象とした無作為化（1:1）、非盲検試験である CHECKMATE-214（NCT02231749）において、YERVOY と nivolumab の併用投与の有効性を評価した。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。患者を nivolumab 3 mg/kg と YERVOY 1 mg/kg を 3 週間ごとに 4 回静脈内投与した後、nivolumab 3 mg/kg を隔週投与する群、又はスニチニブ 50 mg/日を各 6 週間サイクルの最初の 4 週間に経口投与する群に無作為に割り付けた。疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。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。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。中リスク／高リスク患者には、IMDC 基準に基づく 6 つの予後危険因子［RCC の初回診断から無作為割付けまでの期間が 1 年未満、Karnofsky performance status（KPS）が 80%未満、ヘモグロビンが基準値下限未満、補正カルシウムが 10 mg/dL 超、血小板数が

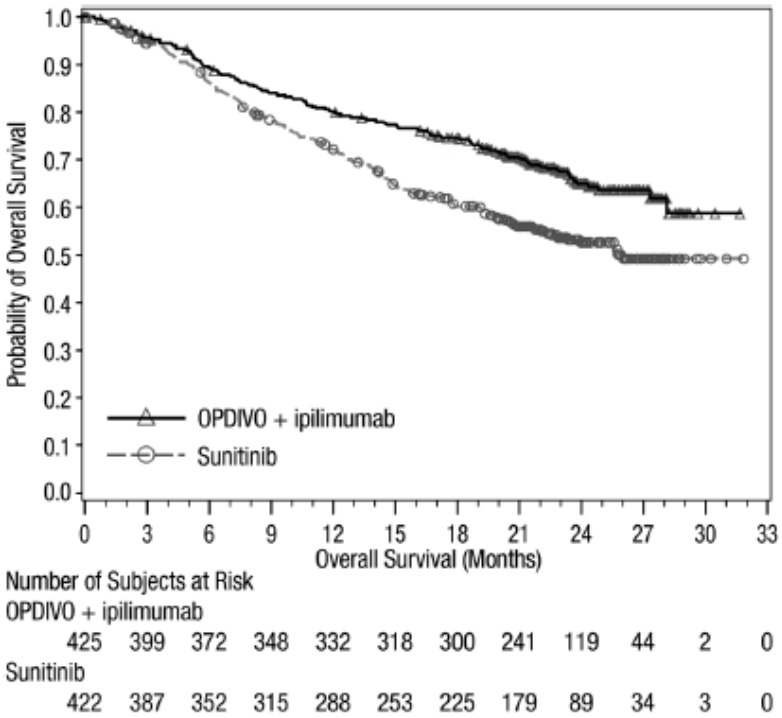
ULN 超、及び好中球絶対数が ULN 超］のうち 1 つ以上が認められた。
合計 847 例が無作為に割り付けられ、425 例が YERVOY と nivolumab の併用投与、422 例がスニチニブ投与に割り付けられた。年齢の中央値は 61 歳（範囲：21 歳～85 歳）であり、38%が 65 歳以上、8%が 75 歳以上であった。患者の大半は男性（73%）及び白人（87%）であり、ベースライン時の KPS が 70%～80%であった患者の割合は 26%、90%～100%であった患者の割合は 74%であった。
CHECKMATE-214 の有効性の結果を表 21 及び図 3 に示す。Intermediate/poor リスク患者を対象において、スニチニブと比較して、YERVOY と nivolumab との併用投与群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。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。

表 21：CHECKMATE-214 における有効性の結果

有効性のパラメータ	**Intermediate/poor リスク**	
	YERVOY 1 mg/kg と nivolumab（n=425）	**スニチニブ（n=422）**
全生存率		
死亡数	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%)
完全奏功	40 (9.4%)	5 (1.2%)
部分奏功	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)
p 値 [d,e]	<0.0001	
無増悪生存期間		
イベント数（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]	NSf	

[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：CHECKMATE-214 における全生存率（Intermediate/poor 集団）の Kaplan-Meier 曲線



CHECKMATE-214 では、さらに、IMDC 基準の favorable リスクの患者 249 名を nivolumab と YERVOY の併用投与（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 と 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 と YERVOY の併用投与の有効性は確立されていない。

14.4 高頻度マイクロサテライト不安定性又はミスマッチ修復機構欠損の転移性結腸・直腸癌

フルオロピリミジン及びオキサリプラチン又はイリノテカンを含む化学療法による前治療中又は前治療後に病勢進行した dMMR 又は MSI-H mCRC 患者で、かつ進行した患者を対象とした多施設共同、非無作為化、多並行コホート、オープンラベル試験である CHECKMATE-142（NCT02060188）において、YERVOY と nivolumab の併用投与の有効性を評価した。重要な適合基準は、過去に転移性疾患に対する治療を受けていること、ECOG PS 0 または 1、そして、症状を伴う脳転移、症状を伴う自己免疫疾患、あるいは全身免疫抑制が必要とされる医学的状態を有していないことであった。

YERVOY と nivolumab 併用の MSI-H 又は dMMR mCRC コホートに登録された患者には、1mg/kg の YERVOY と 3mg/kg の nivolumab が 3 週間ごとに 4 回静注投与され、その後、3mg/kg の nivolumab 単剤が 2 週間ごとに静注投与された。

有効性転帰尺度は、Blinded Independent Central Review（BICR）が固形がんの治療効果判定基準（RECIST v1.1）を使用して評価した全体的奏効率（ORR）と奏効期間（DOR）であった。腫瘍評価は、最初の 24 週間は 6 週間ごと、そして、その後、12 週間ごとに実施された。

合計 119 例の患者が YERVOY と nivolumab の併用投与コホートに登録された。年齢中央値は 58 歳（範囲：21～88 歳）であり、32%が≥65 歳、9%が≥75 歳であり、59%が男性、そして、92%が白人であった。ベースライン ECOG PS は 0（45%）または 1（55%）であり、29%においてリンチ症候群が報告されていた。コホート全体においては、69%がフルオロピリミジン、オキサリプラチンおよびイリノテカンによる治療を受けており、10%、40%、24%、および 15%が転移性疾患に対して、それぞれ、過去に 1、2、3、または≥4 つの異なる治療を受けており、29%が抗 EGFR 抗体投与を受けていた。

有効性の結果を表 22 に示す。

表 22：CHECKMATE-142 の MSI-H/dMMR コホートにおける有効性の結果

	YERVOY＋nivolumab[a] MSI-H/dMM コホート	
	全患者（n=119）	**前治療（フルオロピリミジン、オキサリプラチン、およびイリノテカン）（n=82）**
BICR 全体的奏効率、n（%）	71 (60%)	46 (56%)
（95% CI）[b]	(50, 69)	(45, 67)
完全奏効（%）	17 (14%)	11 (13%)
部分奏功（%）	54 (45%)	35 (43%)
奏効期間		
奏効期間が≥6 ヵ月の奏効例の割合	89%	87%
奏効期間が≥12 ヵ月の奏効例の割合	77%	74%

a YERVOY 及び nivolumab の投与を受けた全ての患者（n=119）の最短追跡調査期間 27.5 ヵ月
b Clopper-Pearson 法による推定

14.5 肝細胞癌

CHECKMATE-040（NCT01658878）は、ソラフェニブ投与中に進行した又はソラフェニブに不耐となった HCC 患者を対象とした多施設共同、複数コホート、非盲検試験であった。その他の適格性基準は、HCC の組織学的確認及び Child-Pugh 分類 A の肝硬変であった。本試験では、活動性の自己免疫疾患、脳転移、肝性脳症の既往、臨床的に重大な腹水、HIV 感染、B 型肝炎ウイルス（HBV）と C 型肝炎ウイルス（HCV）又は HBV と D 型肝炎ウイルス（HDV）の活動性の重複感染を有する患者を除外した。ただし、活動性の HBV 又は HCV のみを有する患者は適格とした。

CHECKMATE-040 のコホート 4 において YERVOY 3 mg/kg と nivolumab 1 mg/kg の併用投与の有効性を評価した。合計 49 例の患者に併用レジメンを投与した。併用レジメンでは、3 週ごとに 4 回投与した後、疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで nivolumab 240 mg を 2 週ごとに単剤投与した。

年齢の中央値は 60 歳（範囲：18～80 歳）であった。88%が男性、74%がアジア人、25%が白人であった。ベースラインの ECOG パフォーマンスステータスは 0（61%）又は 1（39%）であった。患者の 57%に活動性 HBV 感染、8%に活動性 HCV 感染が認められたが、35%には活動性 HBV 又は HCV のエビデンスは認められなかった。HCC の病因は、患者の 16%ではアルコール性肝疾患、6%では非アルコール性肝疾患であった。Child-Pugh 分類及びスコアは A5 が 82%、A6 が 18%であった。患者の 80%に肝外転移、35%に血管浸潤が認められた。51%では α-フェトプロテイン（AFP）値が 400 μg/L 以上であった。前治療歴は手術（74%）、放射線療法（29%）又は局所療法（59%）であった。すべての患者が過去にソラフェニブの投与を受けており、このうち 10%はソラフェニブに不耐性であった。被験者の 29%が過去に 2 種類以上の全身療法を受けていた。

有効性の結果を表 23 に示す。

表 23：有効性の結果 - CHECKMATE-040 のコホート 4

	YERVOY 及び nivolumab（コホート 4）（n=49）
BICR[a] に基づく全奏効率、n（%）、RECIST v 1.1	16 (33%)
(95% CI)[b]	(20, 48)
完全奏効	4 (8%)
部分奏効	12 (24%)
BICR[a] に基づく奏効期間、RECIST v 1.1	n=16
範囲（月）	4.6, 30.5+
奏効期間 6 ヵ月以上の割合	88%
奏効期間 12 ヵ月以上の割合	56%
奏効期間 24 ヵ月以上の割合	31%
BICR[a] に基づく全奏効率、n（%）、mRECIST	17 (35%)
(95% CI)[b]	(22, 50)
完全奏効	6 (12%)
部分奏効	11 (22%)

a BICR による確認。
b 信頼区間は Clopper-Pearson 法による。

14.6 転移性非小細胞肺癌

PD-L1 発現率 1%以上の転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の一次治療：nivolumab との併用療法

CHECKMATE-227（NCT02477826）は転移性又は再発性 NSCLC 患者を対象とした無作為化、非盲検、複数パート試験であった。本試験には、ステージ IV 又は再発 NSCLC［7th International Association for the Study of Lung Cancer（ASLC）分類に基づく］と組織学的に確認され、ECOG パフォーマンスステータスが 0 又は 1 であり、過去に抗癌療法を受けたことがない 18 歳以上の患者を組み入れた。腫瘍の PD-L1 状態にかかわらず患者を組み入れた。既存の分子標的阻害剤による治療に感受性を示す EGFR 遺伝子変異又は ALK 遺伝子転座が確認されている患者、未治療の脳転移を有する患者、癌性髄膜炎患者、活動性の自己免疫疾患患者、又は全身免疫抑制療法を必要とする疾患を有する患者は本試験から除外した。脳転移の治療を受けている患者は、組入れの 2 週間以上前に神経学的にベースラインまで回復しており、コルチコステロイドを中止しているか、一定用量で継続又はプレドニゾン換算で 1 日当たり 10 mg 未満に減量している場合は適格とした。

主要な有効性の結果は、PD-L1 腫瘍発現が 1%以上の患者に限定した本試験のパート 1a に基づくものであった。中央検査機関で PD-L1 IHC 28-8 pharmDx アッセイを用いて腫瘍検体をプロスペクティブに評価した。腫瘍組織像（非扁平上皮癌又は扁平上皮癌）で層別化し無作為割付された。有効性の評価は以下の比較に基づいて行った：

- 6 週間間隔で YERVOY 1 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与及び 2 週間間隔で nivolumab3 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与
- プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法

化学療法は、非扁平上皮 NSCLC の場合はペメトレキセド（500 mg/m^2）とシスプラチン（75 mg/m^2）又はペメトレキセド（500 mg/m^2）とカルボプラチン（AUC 5 又は 6）の併用療法、扁平上皮 NSCLC の場合はゲムシタビン（1000 又は 1250 mg/m^2）とシスプラチン（75 mg/m^2）の併用療法又はゲムシタビン（1000 mg/m^2）とカルボプラチン（AUC 5）の併用療法（ゲムシタビンは各サイクルの Day 1 及び Day 8 に投与）とした。

治験薬の投与は、疾患進行、許容できない毒性の発現又は最長 24 ヵ月まで継続した。患者が臨床的に安定しており、治験責任医師により臨床上のベネフィットが得られていると判断された場合、疾患進行後も投与を継続した。YERVOY に起因する有害事象により併用療法を中止した患者は、nivolumab 単剤投与の継続が許可された。腫瘍評価は、最初の 12 ヵ月間は治験薬の初回投与から 6 週ごとに実施し、その後は疾患進行又は治験薬投与中止まで 12 週ごとに実施した。有効性の主要評価項目は OS とした。その他の有効性評価項目は、PFS、ORR 及び BICR の評価に基づく奏効期間とした。

パート 1a では、合計 793 例の患者を YERVOY と nivolumab の併用投与（396 例）又はプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法（397 例）に無作為に割り付けた。年齢の中央値は 64 歳（範囲：26～87 歳）であり、49%が 65 歳以上、10%が 75 歳以上、76%が白人、65%が男性であった。ベースラインの

ECOG パフォーマンスステータスは 0（34%）又は 1（65%）であり、50%で PD-L1 発現率が 50%以上、組織学的に 29%が扁平上皮癌、71%が非扁平上皮癌、10%が脳転移、85%が元喫煙者／現喫煙者であった。

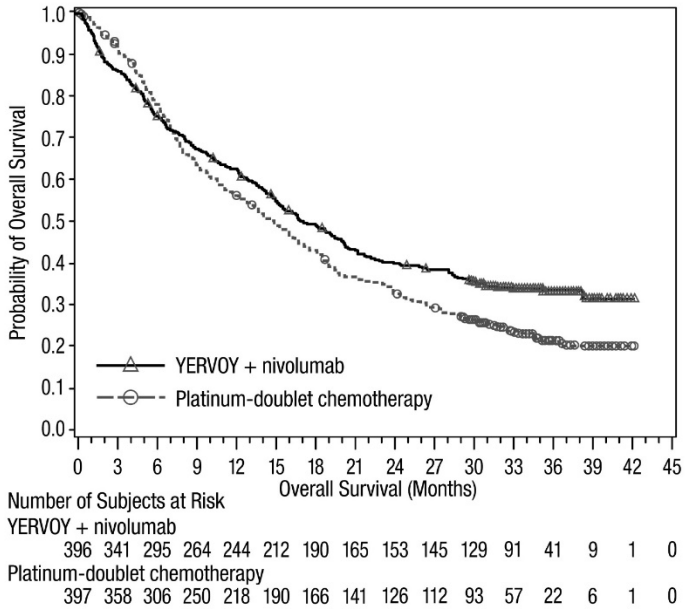
本試験では、プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法群と比較して YERVOY 及び nivolumab 群に無作為化された PD-L1 発現率 1%以上の患者で OS の統計的に有意な延長が認められた。OS の結果を表 24 及び図 4 に示す。

表 24：有効性の結果（PD-L1≥1%） - CHECKMATE-227 パート 1a

	YERVOY 及び nivolumab（n=396）	**プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法（n=397）**
全生存期間		
イベント（%）	258 (65%)	298 (75%)
中央値（月）[a] （95% CI）	17.1 (15, 20.1)	14.9 (12.7, 16.7)
ハザード比（95% CI）[b]	0.79 (0.67, 0.94)	
層別ログランク検定の p 値	0.0066	

[a] Kaplan-Meier 推定値。
[b] 層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。

図 4：全生存期間（PD-L1≥1%）-CHECKMATE-227



BICR 評価による PFS は HR が 0.82（95% CI:0.69,0.97）であり、PFS 中央値は YERVOY と nivolumab の併用投与群で 5.1 ヵ月（95% CI:4.1,6.3）、プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法群で 5.6 ヵ月（95% CI:4.6,5.8）であった。BICR 評価による確定 ORR は YERVOY 及び nivolumab 投与群で 36%（95% CI:31,41）、プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法群で 30%（95% CI:26,35）であった。YERVOY 及び nivolumab 投与群で認められた奏効期間の中央値は、プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法群でそれぞれ 23.2 ヵ月及び 6.2 ヵ月であった。

転移性又は再発性 NSCLC の一次治療：nivolumab 及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法との併用投与

CHECKMATE-9LA（NCT03215706）は転移性又は再発性 NSCLC 患者を対象とした無作為化、非盲検試験であった。本試験には、ステージ IV 又は再発 NSCLC［7th International Association for the Study of Lung Cancer（IASLC）分類に基づく］と組織学的に確認され、ECOG パフォーマンスステータスが 0 又は 1 であり、過去に転移病変に対する抗癌療法（EGFR 阻害剤及び ALK 阻害剤を含む）を受けたことがない 18 歳以上の患者を組み入れた。腫瘍の PD-L1 状態にかかわらず患者を組み入れた。既存の分子標的阻害剤による治療に感受性を示す EGFR 遺伝子変異又は ALK 遺伝子転座が確認されている患者、未治療の脳転移を有する患者、癌性髄膜炎患者、活動性の自己免疫疾患患者又は全身免疫抑制療法を必要とする疾患を有する患者は本試験から除外した。安定した脳転移を有する患者は適格とした。

患者を以下のいずれかの群に 1:1 の比で無作為に割り付けた：

- 6 週間間隔で YERVOY 1 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与、3 週間間隔で nivolumab 360 mg を 30 分かけて静脈内投与及び 3 週間間隔でプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法を 2 サイクル静脈内投与
- 3 週間間隔でプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法を 4 サイクル投与

プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法は、非扁平上皮 NSCLC 患者に対してはカルボプラチン（AUC 5 又は 6）とペメトレキセド 500 mg/m^2 又はシスプラチン 75 mg/m^2 とペメトレキセド 500 mg/m^2 の併用投与のいずれか、扁平上皮 NSCLC 患者に対してはカルボプラチン（AUC 6）とパクリタキセル 200 mg/m^2 の併用投与とした。対照群の非扁平上皮 NSCLC 患者は任意でペメトレキセド維持療法を受けることができた。無作為化の層別因子は、腫瘍の PD-L1 発現率（1%以上 vs. 1%未満又は定量不能）、組織像（扁平上皮癌 vs.非扁平上皮癌）及び性別（男性 vs.女性）とした。治験薬の投与は、疾患進行、許容できない毒性の発現又は最長 2 年まで継続した。患者が臨床的に安定しており、治験責任医師により臨床上のベネフィットが得られていると判断された場合、疾患進行後も投与継続を可能とした。YERVOY に起因する副作用により併用療法を中止した患者は、本試験の一環として nivolumab 単剤投与の継続が許可された。腫瘍評価は、最初の 12 ヵ月間は治験薬の初回投与から 6 週ごとに実施し、その後は疾患進行又は治験薬投与中止まで 12 週ごとに実施した。有効性の主要評

価項目は OS とした。その他の有効性評価項目は、PFS、ORR 及び BICR の評価に基づく奏効期間とした。

合計 719 例の患者を YERVOY と nivolumab の併用投与（361 例）又はプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法（358 例）に無作為に割り付けた。年齢の中央値は 65 歳（範囲：26～86 歳）であり、51%が 65 歳以上、10%が 75 歳以上であった。患者の大多数は白人（89%）及び男性（70%）であった。ベースラインの ECOG パフォーマンスステータスは 0（31%）又は 1（68%）であり、57%で PD-L1 発現率が 1%以上、37%で PD-L1 発現率が 1%未満であり、32%が扁平上皮癌の組織像、68%が非扁平上皮癌の組織像を有し、17%で CNS 転移が認められ、86%が元又は現喫煙者であった。

本試験では、OS、PFS 及び ORR に統計的に有意なベネフィットが認められた。351 件のイベントが観察された時点（最終解析の予定イベント数の 87%）で事前に規定した中間解析で得られた有効性の結果を表 25 に示す。

表 25：有効性の結果 - CHECKMATE-9LA

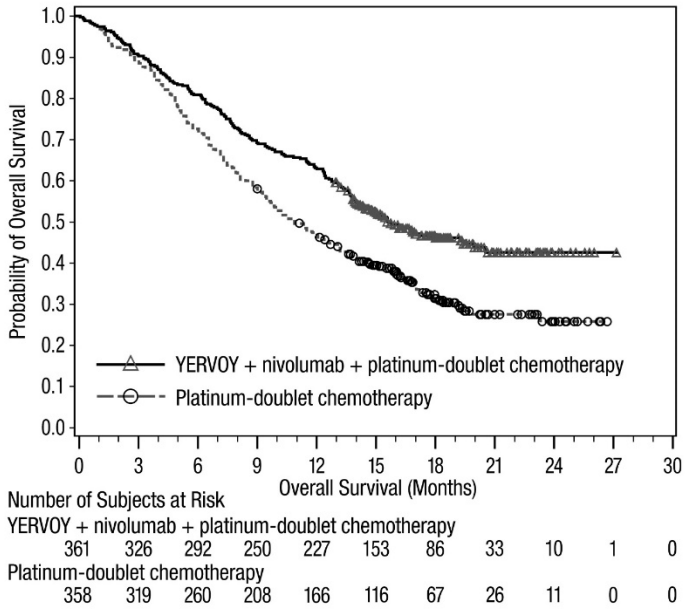
	YERVOY と nivolumab 及び プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法 (n=361)	**プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法 (n=358)**
全生存期間		
イベント（%）	156 (43.2)	195 (54.5)
中央値（月） （95% CI）	14.1 (13.2, 16.2)	10.7 (9.5, 12.5)
ハザード比（96.71% CI）[a]	0.69 (0.55, 0.87)	
層別ログランク検定の p 値[b]	0.0006	
BICR に基づく無増悪生存期間		
イベント（%）	232 (64.3)	249 (69.6)
ハザード比（97.48% CI）[a]	0.70 (0.57, 0.86)	
層別ログランク検定の p 値[c]	0.0001	
中央値（月）[d] （95% CI）	6.8 (5.6, 7.7)	5.0 (4.3, 5.6)
BICR に基づく全奏効率（%）	38	25
（95% CI）[e]	(33, 43)	(21, 30)
層別 CMH 検定の p 値[f]	0.0003	
BICR に基づく奏効期間		
中央値（月） （95% CI）[d]	10.0 (8.2, 13.0)	5.1 (4.3, 7.0)

[a] 層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。
[b] この中間解析では、p 値を有意水準 0.033 と比較する。

[c] この中間解析では、p 値を有意水準 0.0252 と比較する。
[d] Kaplan-Meier 推定値。
[e] 信頼区間は Clopper-Pearson 法による。
[f] この中間解析では、p 値を有意水準 0.025 と比較する。

さらに 4.6 ヵ月間の追跡調査では、YERVOY と nivolumab 及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法、又はプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法を受けた患者における全生存期間のハザード比は 0.66（95% CI:0.55,0.80）、生存期間中央値はそれぞれ 15.6 ヵ月（95% CI:13.9,20.0）及び 10.9 ヵ月（95% CI:9.5,12.5）であった（図 5）。

図 5：全生存期間-CHECKMATE-9LA



14.7 悪性胸膜中皮腫

CHECKMATE-743（NCT02899299）は、切除不能な悪性胸膜中皮腫患者を対象とした無作為化、非盲検試験であった。本試験は、組織学的に確認された未治療の悪性胸膜中皮腫の患者で、治療開始前 14 日以内に緩和的放射線療法を受けていない患者を対象とした。間質性肺疾患、活動性自己免疫疾患、全身性免疫抑制を必要とする疾患又は活動性脳転移を有する患者は試験から除外した。患者を以下のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付けた:

- 6 週間間隔で YERVOY 1 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与、2 週間間隔で nivolumab 3 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与を最長 2 年間
- 3 週間間隔でシスプラチン 75 mg/m^2 とペメトレキセド 500 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC5 とペメトレキセド 500 mg/m^2 を 6 サイクル投与

ランダム化の層別因子は腫瘍の組織型（上皮型 vs 肉腫型・二相型）及び性別（男性 vs 女性）であった。治験薬の投与は最長 2 年間、又は疾患進行もしくは許容できない毒性発現まで継続した。YERVOY に起因する副作用により併用療法を中止した患者は、nivolumab の単剤投与を継続することができた。患者が臨床的に安定しており、治験責任医師により臨床的ベネフィットが得られると判断された場合、疾患進行後も投与を継続することができた。腫瘍評価は、最初の 12 ヵ月間は治験薬の初回投与から 6 週間ごと、その後は疾患進行又は治験薬の投与中止まで 12 週間ごとに実施した。主要有効性評価項目は OS とし、その他の有効性評価項目は PFS、ORR 及び modified RECIST 基準を用いた BICR 判定による奏効期間などとした。

合計 605 例の患者が YERVOY と nivolumab の併用投与群（303 例）と化学療法群（302 例）に無作為に割り付けられた。年齢の中央値は 69 歳（範囲：25～89 歳）であり、72%が 65 歳以上、26%が 75 歳以上であった。85%が白人、11%がアジア人であり、77%が男性であった。ベースライン ECOG PS は 0（40%）又は 1（60%）であり、35%がステージ III、51%がステージ IV、75%が上皮型、25%が非上皮型であり、75%が PD-L1 発現が 1%以上、22%が PD-L1 発現が 1%未満であった。

本試験では、無作為に割り付けられた YERVOY と nivolumab の併用群は、化学療法群と比較して OS に統計学的に有意な延長が認められた。事前に規定した中間解析の有効性の結果を表 26 及び図 6 に示す。

表 26: 有効性の結果- CHECKMATE-743

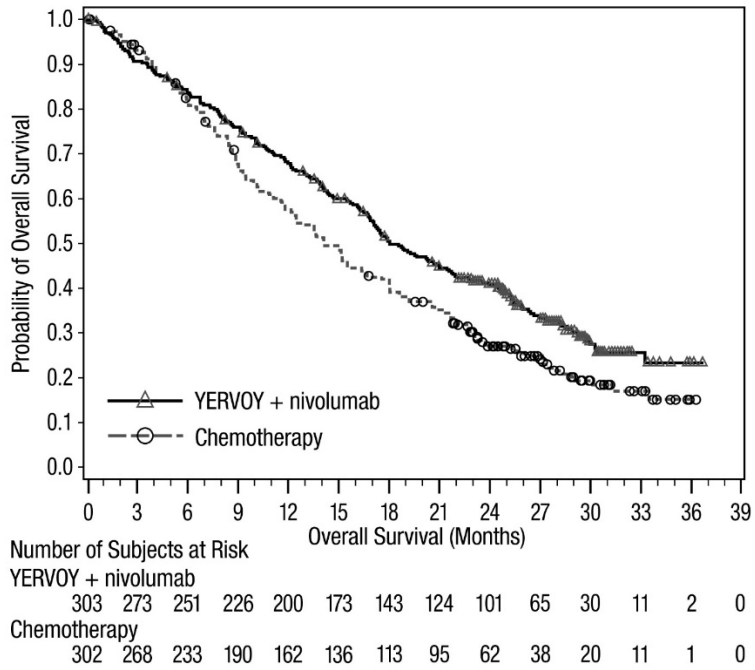
	YERVOY と nivolumab (n=303)	化学療法 (n=302)
全生存期間 [a]		
イベント(%)	200 (66)	219 (73)
中央値 (月)[b] (95% CI)	18.1 (16.8, 21.5)	14.1 (12.5, 16.2)
ハザード比(95% CI)[c]	0.74 (0.61, 0.89)	
層別ログランク検定の p 値 [d]	0.002	
無増悪生存期間		
イベント(%)	218 (72)	209 (69)
ハザード比(95% CI)[c]	1.0 (0.82, 1.21)	
中央値(月)[b] (95% CI)	6.8 (5.6, 7.4)	7.2 (6.9, 8.1)
全奏効率 [e]	40%	43%
(95% CI)	(34, 45)	(37, 49)

表 26:有効性の結果- CHECKMATE-743

	YERVOY と nivolumab (n=303)	化学療法 (n=302)
奏効期間		
中央値(月)[a] (95% CI)	11.0 (8.1, 16.5)	6.7 (5.3, 7.1)

[a] 中間解析時点で 419 例が死亡（最終解析に必要な死亡の 89%）していた。
[b] Kaplan-Meier 推定値。
[c] 層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。
[d] この中間解析では、p 値を有意水準 0.0345 と比較する。
[e] BICR に基づく。

図 6:全生存期間- CHECKMATE-743



事前に規定した組織型別の探索的解析では、上皮型の患者部分集団における YERVOY と nivolumab の併用投与群の OS のハザード比は 0.85（95% CI:0.68, 1.06）であり、OS の中央値は YERVOY と nivolumab の併用投与群で 18.7 ヵ月、化学療法群で 16.2 ヵ月であった。非上皮型の患者部分集団におけるハザード比は 0.46（95% CI:0.31, 0.70）であり、OS の中央値は YERVOY と nivolumab の併用投与群で 16.9 ヵ月、化学療法群で 8.8 ヵ月であった。

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

COMPANY CORE DATA SHEET

(CCDS)

IPILIMUMAB

CONFIDENTIAL

Approval Date: [redacted]

Replaces Document Dated [redacted]

*2～**52ページは非公開のため削除した。**

1.1 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照すること

当該申請と同様の効能・効果を有する市販品として、ペメトレキセドナトリウム水和物、シスプラチンがある。これらの薬剤はいずれも悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン 2020 年版において、悪性胸膜中皮腫の治療薬として推奨されている。当該ガイドラインでは、シスプラチン投与困難例では、シスプラチンに代わりカルボプラチンの投与を考慮してよいと記載されている。以上より、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の有効性及び安全性を評価した国際共同第Ⅲ相試験（CA209743 試験）の対照薬として用いたペメトレキセドナトリウム水和物、シスプラチン及びカルボプラチンを同種同効品とした。ニボルマブ、イピリムマブ及び同種同効品をそれぞれ Table 1.1-1 の一覧表に示し、同種同効品の添付文書を別添とした（2021 年 2 月 10 日時点）。

Table 1.1-1:　　同種同効品一覧表

販売名	オプジーボ®点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg、同点滴静注 120mg、同点滴静注 240mg	ヤーボイ®点滴静注液 50mg	アリムタ®注射用 100mg、同注射用 500mg	ランダ®注 10mg/20mL、同 25mg/50mL、同 50mg/100mL	パラプラチン®注射液 50mg、同注射液 150mg、同注射液 450mg
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）	ペメトレキセドナトリウム水和物	シスプラチン	カルボプラチン
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	日本イーライリリー株式会社	日本化薬株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
効能又は効果	○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○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 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌	○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 ○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫	悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	◇シスプラチン通常療法 睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等） ◇M-VAC 療法 尿路上皮癌	頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）
添付文書作成日	－	－	2019 年 6 月改訂（第 11 版）	2018 年 1 月改訂（第 32 版）	2018 年 1 月改訂（第 19 版）

Lilly

※※2019年6月改訂（第11版）
※2018年8月改訂

日本標準商品分類番号
87 4229

0470

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）

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

アリムタ®注射用 100mg①
アリムタ®注射用 500mg②

Alimta® Injection

注射用ペメトレキセドナトリウム水和物

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

※

	①	②
承認番号	22100AMX00807	21900AMX00002
薬価収載	2009年9月	2007年1月
販売開始	2009年9月	2007年1月
国際誕生	2004年2月	2004年2月
効能追加	—	2009年5月
再審査結果	2018年3月	2018年3月

【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法に際しては、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。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミンB_{12}の投与のもとに本剤を投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]
3. 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。[「慎重投与」の項参照]
4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、体腔液の排出を検討すること。[他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。]
5. 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 高度な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。］
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。］

【組成・性状】

販売名		アリムタ注射用100mg	アリムタ注射用500mg
成分・含量（1バイアル中）		ペメトレキセドナトリウム水和物151.7mg（ペメトレキセドとして108.5mg）	ペメトレキセドナトリウム水和物713mg（ペメトレキセドとして510mg）
	添加物	D－マンニトール 106.4mg pH調節剤 適量	D－マンニトール 500mg pH調節剤 適量
性状・剤形		白色～淡黄白色の凍結乾燥塊又は粉末（注射剤）	
pH		6.6～7.8 25mg/mL（生理食塩液）	

販売名	アリムタ注射用100mg	アリムタ注射用500mg
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1 1mg/mL（生理食塩液）	約1 5mg/mL（生理食塩液）

【効能・効果】

悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 術後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。
2. 悪性胸膜中皮腫においては、がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌においては、扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。[「臨床成績」の項参照]

【用法・用量】

1. 悪性胸膜中皮腫

   シスプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

   通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞※

1. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミンB_{12}を投与すること。

(1) 葉酸：本剤初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5mgを連日経口投与する。なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。

(2) ビタミンB_{12}：本剤初回投与の少なくとも7日前に、ビタミンB_{12}として1回1mgを筋肉内投与する。その後、本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと（3コースごと）に1回投与する。

2. 悪性胸膜中皮腫に対して、シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。なお、シスプラチンは本剤投与30分後に75mg/m^2（体表面積）を投与し、投与に際しては、シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。

3．悪性胸膜中皮腫に対して、本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

4．欧米の添付文書中には、次表の減量基準の記載がある。

減量に関する推奨事項－次回のコース開始時の用量調節は、前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること。回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもよい。回復時には、表1、2、3のガイドラインに従い再投与を行うこと。これらは本剤を単剤又はシスプラチンとの併用で使用する際いずれにも適用する。

表1）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－血液毒性

	本剤及びシスプラチンの用量（mg/m^2）
最低好中球数＜500/mm^3及び最低血小板数≧50,000/mm^3	前回の用量の75％
最低好中球数に関わらず最低血小板数＜50,000/mm^3	前回の用量の75％
最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数＜50,000/mm^3	前回の用量の50％

患者にグレード3以上の非血液毒性が発現した場合には、投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること。投与再開は表2のガイドラインに従うこと。

表2）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－非血液毒性[注1)、注2)]

	本剤の用量（mg/m^2）	シスプラチンの用量（mg/m^2）
粘膜炎を除くグレード3又は4の毒性	前回の用量の75％	前回の用量の75％
入院を要する下痢（グレードは問わない）又はグレード3若しくは4の下痢	前回の用量の75％	前回の用量の75％
グレード3又は4の粘膜炎	前回の用量の50％	前回の用量の100％

注1）米国国立癌研究所共通毒性規準（CTC）
注2）神経毒性を除く

神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表3に示す。グレード3又は4の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること。

表3）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－神経毒性

CTCグレード	本剤の用量（mg/m^2）	シスプラチンの用量（mg/m^2）
0～1	前回の用量の100％	前回の用量の100％
2	前回の用量の100％	前回の用量の50％

2回の減量後にグレード3若しくは4の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード3若しくは4の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤の投与を中止すること。

（注射液の調製法）

本剤1バイアルに日局生理食塩液を、アリムタ注射用100mgの場合4.2mL、アリムタ注射用500mgの場合20mLを注入して十分に溶解する。溶解後のペメトレキセド濃度は25mg/mL（実測値）である。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り、日局生理食塩液に混和して100mLとして用いる。

【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) 骨髄抑制のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]
(2) 間質性肺炎、肺線維症、又はこれらの疾患の既往歴のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]
(3) 胸水又は腹水が認められる患者[「重要な基本的注意」の項参照]
(4) 腎障害のある患者[本剤は主として腎より排泄される。腎障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている。クレアチニン・クリアランスが45mL/min未満の患者については十分なデータがない。]
(5) 肝障害のある患者[安全性についての十分なデータがない。]
(6) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2．重要な基本的注意

(1) 発疹が高頻度に起こるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。[「臨床成績」の項参照]
(2) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
(3) 間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
(4) 胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが、他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されているので、多量の体腔液が認められる患者では、本剤投与前に体腔液の排出を検討すること。
(5) 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、本剤投与前に患者の腎機能を確認すること。
(6) 動物実験で催奇形性（マウス）及び雄性生殖器に対する影響（マウス：精子形成能の低下あるいは精細管変性、イヌ：精細管上皮の変性あるいは壊死）が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3．相互作用

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
非ステロイド性抗炎症剤 イブプロフェン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており、本剤においてもクリアランスの低下が認められている。
腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤 プロベネシド、ペニシリン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害することが知られており、本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある。
抗悪性腫瘍剤	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察すること。	ともに骨髄機能抑制作用を有する。

4．副作用

＜国内臨床試験成績＞

悪性胸膜中皮腫に対する本剤とシスプラチンとの併用第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例25例中1例に認められた。安全性評価対象25例中に認められた主な副作用は、悪心（96.0%）、ヘモグロビン減少（96.0%）、食欲不振（88.0%）、好中球減少（84.0%）、赤血球減少（84.0%）、白血球減少（80.0%）、嘔吐（72.0%）、リンパ球減少（64.0%）、倦怠感（56.0%）、血中尿素増加（52.0%）であった。

非小細胞肺癌に対する第Ⅱ相試験において、本剤（500mg/m^{2}又は1,000mg/m^2[注]投与）との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中1例に認められた。安全性評価対象225例中に認められた主な副作用は、AST（GOT）上昇（76.9%）、発疹（73.8%）、白血球減少（71.6%）、ALT（GPT）上昇（71.6%）、好中球減少（64.4%）、食欲不振（56.9%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、悪心（53.8%）、LDH上昇（52.0%）、リンパ球減少（51.1%）であった。

注）本剤の承認された1回用量は、500mg/m^2（体表面積）である。[「用法・用量」の項参照]

＜外国臨床試験成績＞

第Ⅲ相試験の本剤とシスプラチンとの併用投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例1,065例中12例に認められ、そのうち3例は葉酸及びビタミンB_{12}が併用投与されていない症例であった。安全性評価対象1,007例（葉酸及びビタミンB_{12}併用群）中に認められた主な副作用は、悪心（60.5%）、疲労（43.5%）、嘔吐（42.5%）、好中球減少（33.5%）、ヘモグロビン減少（31.9%）、食欲不振（25.5%）、白血球減少（23.6%）であった。

第Ⅲ相試験の本剤単独投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例265例中3例に認められた。安全性評価対象265例中に認められた主な副作用は、疲労（34.0%）、悪心（30.9%）、食欲不振（21.9%）であった。

＜再審査終了時＞

悪性胸膜中皮腫及び非小細胞肺癌に対する特定使用成績調査において、安全性評価対象例1,586例中1,284例（81.0%）に副作用が報告された。主な副作用は、白血球減少（32.5%）、悪心（30.8%）、好中球減少（30.1%）、貧血（22.1%）であった。

非小細胞肺癌に対する本剤とカルボプラチン併用の国内製造販売後臨床試験において、安全性評価対象例109例中に認められた主な副作用は、血小板減少（86.2%）、好中球減少（78.9%）、白血球減少（76.1%）、食欲減退（75.2%）であった。

非小細胞肺癌に対する本剤とゲフィチニブ併用の製造販売後臨床試験において、日本人の安全性評価対象例42例中に認められた主な副作用は、ざ瘡様皮膚炎（66.7%）、下痢（66.7%）、AST（GOT）上昇（57.1%）、皮膚乾燥（54.8%）であった。

(1) 重大な副作用[注]

1) **骨髄抑制**：白血球減少（71.6%）、好中球減少（64.4%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、リンパ球減少（51.1%）、血小板減少（46.2%）、貧血、発熱性好中球減少、汎血球減少症があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

2) **感染症**：敗血症、肺炎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し、適切な処置を行うこと。

3) **間質性肺炎（3.6%）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、血圧低下、発疹、発赤、そう痒感等の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。

5) **重度の下痢（1.3%）**：重度の下痢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、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

6) **脱水（1.3%）**：脱水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、減量、休薬、補液、電解質投与等適切な処置を行うこと。

7) **腎不全**：クレアチニン上昇（7.1%）、腎不全、クレアチニン・クリアランス低下があらわれることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

8) **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）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められた副作用については発現頻度を記載した。

(2) その他の副作用[注1)]

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	20%以上又は頻度不明（頻度不明には＊）	5～20%	5%未満
内分泌系		血糖値上昇	尿糖陽性
精神神経系		頭痛、めまい、感覚神経障害[注2)]	味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害[注2)]
眼			眼脂、流涙増加、眼球乾燥、結膜炎
循環器			血圧上昇、心嚢液貯留、動悸、不整脈[注2)]
血管障害		ほてり	潮紅
呼吸器			しゃっくり、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、大腸炎[＊、注3)]	便秘、下痢、口内炎・咽頭粘膜炎[注2)]、消化不良[注2)]	口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎、食道炎[注2)]
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、血中LDH上昇、血中Al-P上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP上昇	尿中ウロビリン陽性
皮膚	発疹	そう痒症	色素沈着、脱毛症、多形紅斑[注2)]、蕁麻疹[注2)]
腎臓		アルブミン低下、電解質異常、尿潜血陽性、蛋白尿、総蛋白減少、BUN上昇	総蛋白増加
その他	倦怠感、発熱、CRP上昇、放射線照射リコール反応[＊、注3)]、溶血性貧血[＊、注3)]	疲労、体重減少、熱感、白血球増多、好中球増多、血小板増多、浮腫	関節痛、感冒様症状、顔面浮腫、眼瞼浮腫、悪寒、鼻出血、肺炎、単球増多、胸痛、アレルギー反応／過敏症[注2)]

注1）非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した
注2）外国臨床試験で認められた事象
注3）外国での市販後の報告による

5．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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6．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投与しないこと。[動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中への移行については不明である。]

7．小児等への投与
小児等に対する安全性は確立されていない。[使用経験がない。]

8．過量投与
徴候・症状：過量投与時に報告されている主な症状は、骨髄抑制（好中球減少、血小板減少、貧血）、粘膜炎及び発疹である。また、感染及び下痢があらわれることがある。
処置：過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行う他、ホリナートカルシウムによる処置を検討すること。

9．適用上の注意
(1) 調製時
1) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
2) 本剤の溶解及び希釈には日局生理食塩液のみを使用すること。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので、乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること。また、他剤との混注を行わないこと。
3) 溶解後は速やかに投与すること。保存する場合は冷蔵（2～8℃）にて保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

(2) 投与時
必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

10．その他の注意
遺伝毒性試験のうち、マウス小核試験において、陽性の結果が報告されている。

【薬物動態】
1．血漿中濃度
各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300～1,200mg/m^2 注）の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。血漿中濃度は点滴終了直後が最も高く、その後速やかに消失し、消失半減期は2.74時間（範囲：2.28～3.62時間）であった。このときの血漿クリアランスは61.4～109mL/min、定常状態分布容積は10.6～14.8Lであった。第1コース及び第2コース間で血漿中濃度に差は認められなかった[1]。
注）本剤の承認された1回用量は、500mg/m^2（体表面積）である。[「用法・用量」の項参照]

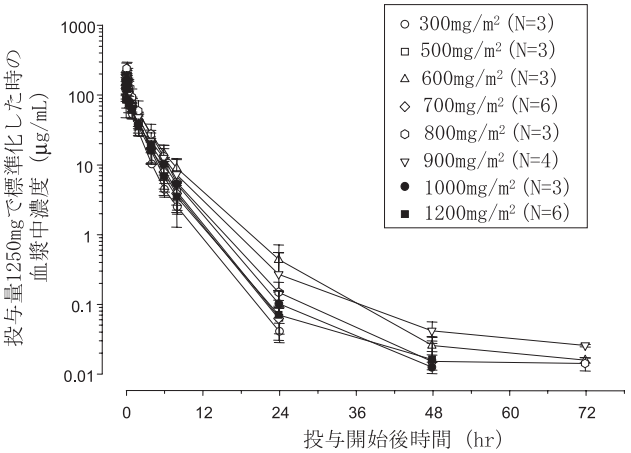


図1）ペメトレキセド投与後の血漿中濃度推移（平均±標準偏差）

外国人におけるデータの薬物動態解析から、葉酸とビタミンB_{12}の併用は、本剤の単剤投与時、あるいはシスプラチンとの併用投与時とも本剤の血漿クリアランスに影響を与えないことが示された。また、本剤とシスプラチンは互いの薬物動態に影響を及ぼさないことが明らかとなった[2]。

2．分布
（参考）
マウスに^{14}C標識体20mg/kgを単回静注したとき、肺等の広範な臓器・組織に速やかに分布した。投与1時間後には、尿、胆のう内胆汁、糞、腸内容物、腎臓及び肝臓に比較的高い放射活性が検出され、本剤が投与後速やかに尿中及び胆汁中に排泄されることが示唆された[3]。

3．蛋白結合率
本剤のヒト蛋白結合率は約81%であった。また、本剤のヒト蛋白結合率は腎機能障害による影響をほとんど受けなかった[4]。（*in vitro*）

4．代謝
本剤は主として尿中へ未変化体として排泄されることから[1]、代謝をほとんど受けないと推察された。

5．排泄
各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300～1,200mg/m^2 注）の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。本剤は点滴静注後24時間以内に、その大部分が主に尿中へ未変化体として排泄され、投与後72時間までの累積尿中未変化体排泄率は75.2%（64.5%～82.7%）であった[1]。
注）本剤の承認された1回用量は、500mg/m^2（体表面積）である。[「用法・用量」の項参照]

6．薬物動態に与える腎機能の影響
日本人患者31例と外国人患者412例の統合解析により、本剤の薬物動態に与える腎機能の影響を評価した。日本人の腎機能低下患者（クレアチニン・クリアランス45mL/min）に本剤500mg/m^{2}を投与した場合、腎機能が正常な患者（クレアチニン・クリアランス90mL/min）に比較して、本剤の血漿クリアランスが32%低く、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）が48%増大すると予測された[5]。

【臨床成績】※※
1．国内臨床試験
(1) 悪性胸膜中皮腫患者を対象に国内で実施した併用投与第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤及びシスプラチンを投与された症例の奏効率は36.8%（19例中PR7例）であった。
(2) 非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に国内で実施した第Ⅱ相試験において、本剤を投与された症例の奏効率は18.5%（108例中PR20例）であった。

2．外国臨床試験
(1) 悪性胸膜中皮腫患者（化学療法未治療）を対象に米国ほか20ヵ国で実施された第Ⅲ相試験における、本剤及びシスプラチン併用投与群及びシスプラチン単独投与群（未承認）[注1)]の成績は、次表のとおりであった[6]。なお、本試験は優越性を検証することを主要目的として実施した。

表1）外国第Ⅲ相試験における悪性胸膜中皮腫患者に対する効果

	本剤及びシスプラチン併用投与群	シスプラチン単独投与群[注1)]
N[注2)]	226	222
生存期間中央値（月）	12.1	9.3
	p値=0.020[注3)]	

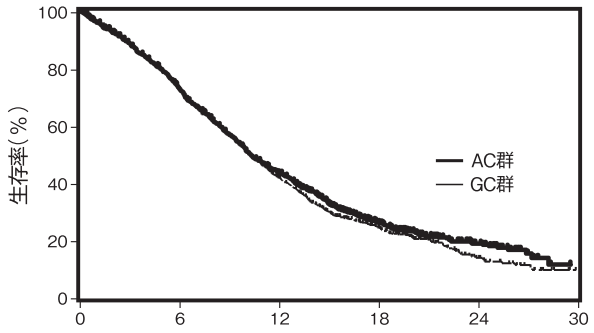
注1）シスプラチン単独投与群（未承認）：21日を1コースとして第1日目に、シスプラチン75mg/m^{2}を投与
注2）薬剤を投与された症例（葉酸、ビタミンB_{12}の併用なし症例を含む）
注3）ログランク検定（優越性に関する検定）

(2) 非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）を対象に米国ほか26ヵ国で実施された第Ⅲ相試験における、本剤及びシスプラチン併用投与群とゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群の成績は、次表及び図のとおりであった[7]。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。

表2）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する効果

	本剤及びシスプラチン併用投与群[注1)]	ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群[注2)]
N[注3)]	862	863
生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	10.3（9.8～11.2）	10.3（9.6～10.9）
ハザード比（95%信頼区間）	0.94（0.84-1.05）[注4)] p値＜0.0001[注5)]	

注1）本剤及びシスプラチン併用投与群：21日を1コースとして第1日目に、本剤500mg/m^{2}及びシスプラチン75mg/m^{2}を投与
注2）ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群：21日を1コースとして第1日目、8日目に、ゲムシタビン1250mg/m^{2}及び第1日目にシスプラチン75mg/m^{2}を投与
注3）すべての無作為割付された症例
注4）共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比
注5）ワルド検定（非劣性に関する検定）



リスク集団（at risk数）　　生存期間（月）

AC群	862	598	341	146	45	0
GC群	863	590	327	139	34	0

図1）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する生存率の推移
AC群:本剤及びシスプラチン併用投与群
GC群:ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す[8]。

表3）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別の効果

組織型別部分集団	生存期間中央値（月）（95%信頼区間）				ハザード比[注1,2]（95%信頼区間）
	本剤及びシスプラチン併用投与群		ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群		
扁平上皮癌（N=473）	9.4（8.4-10.2）	N=244	10.8（9.5-12.1）	N=229	1.23（1.00-1.51）
腺癌（N=847）	12.6（10.7-13.6）	N=436	10.9（10.2-11.9）	N=411	0.84（0.71-0.99）
大細胞癌（N=153）	10.4（8.6-14.1）	N=76	6.7（5.5-9.0）	N=77	0.67（0.48-0.96）
その他[注3]（N=252）	8.6（6.8-10.2）	N=106	9.2（8.1-10.6）	N=146	1.08（0.81-1.45）

注1）ハザード比が1を下回る場合は本剤及びシスプラチン群がゲムシタビン及びシスプラチン群に比較して生存期間が長いことを示す
注2）共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比
注3）その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

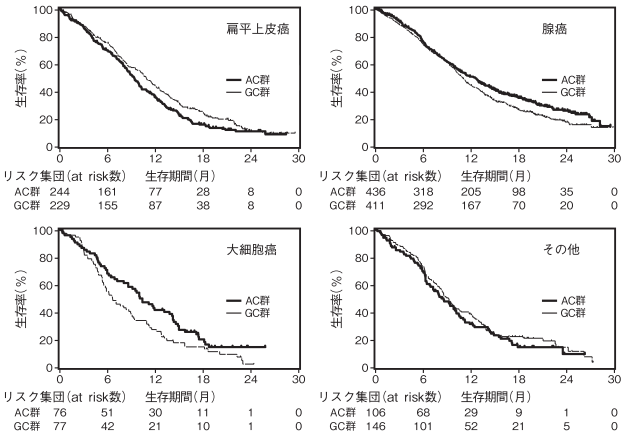


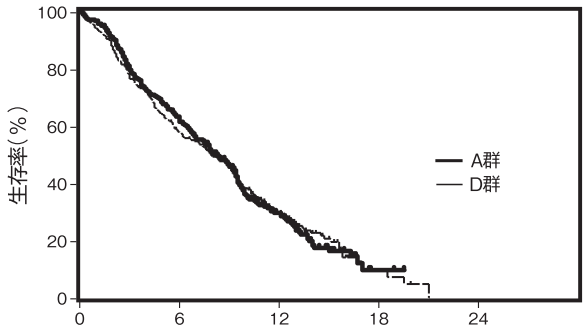
図2）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別生存率の推移
AC群:本剤及びシスプラチン併用投与群
GC群:ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

(3) 非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に米国ほか23ヵ国で実施された第Ⅲ相試験における、本剤投与群及びドセタキセル投与群[注1]の成績は、次表及び図のとおりであった[9]。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。

表4）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する効果

	本剤投与群	ドセタキセル投与群[注1]
N[注2]	283	288
生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	8.3（7.0～9.4）	7.9（6.3～9.2）
ハザード比（95%信頼区間）	0.99（0.82-1.20） p値=0.251[注3]	

注1）ドセタキセル投与群:21日を1コースとして第1日目に、ドセタキセル75mg/m²を投与
注2）すべての無作為割付された症例
注3）ワルド検定（非劣性に関する検定）



リスク集団（at risk数）　　生存期間（月）

A群	283	174	51	2	0
D群	288	158	50	4	0

図3）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する生存率の推移
A群:本剤投与群
D群:ドセタキセル投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す[8]。

表5）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別の効果

組織型別部分集団	生存期間中央値（月）（95%信頼区間）				ハザード比[注1,2]（95%信頼区間）
	本剤投与群		ドセタキセル群		
扁平上皮癌（N=172）	6.2（4.9-8.0）	N=78	7.4（5.6-9.5）	N=94	1.56（1.08-2.26）
腺癌（N=301）	9.0（7.6-9.6）	N=158	9.2（7.5-11.3）	N=143	0.92（0.69-1.22）
大細胞癌（N=47）	12.8（5.8-14.0）	N=18	4.5（2.3-9.1）	N=29	0.27（0.11-0.63）
その他[注3]（N=51）	9.4（6.0-10.1）	N=29	7.9（4.0-8.9）	N=22	0.57（0.27-1.20）

注1）ハザード比が1を下回る場合は本剤投与群がドセタキセル群に比較して生存期間が長いことを示す
注2）共変量としてECOG PS、前化学療法からの期間、性、病期を用い調整したハザード比
注3）その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

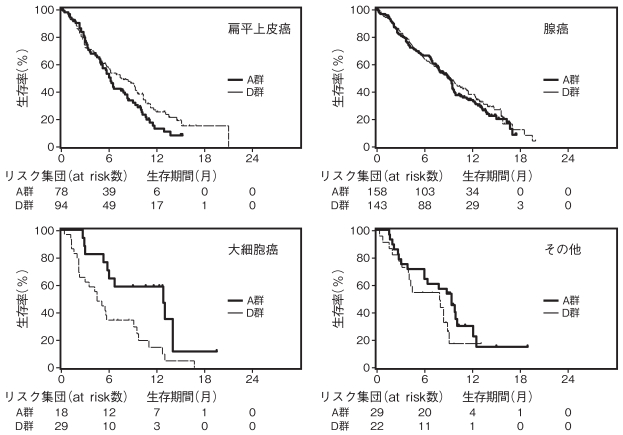


図4）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別生存率の推移
A群:本剤投与群
D群:ドセタキセル投与群

なお、発疹の発現及び重症化を軽減するため、外国臨床試験では、本剤投与の前日から投与の翌日までの3日間、デキサメタゾンを1回4mg、1日2回経口投与した。また、国内臨床試験では、発疹が発現した症例に限り、次回の本剤投与時から外国臨床試験の用法・用量を参考にデキサメタゾン等の副腎皮質ホルモン剤の投与を可能とした。

【薬効薬理】

1．抗腫瘍効果

(1) *In vitro*試験
本剤はヒト中皮腫細胞に対して抗腫瘍活性を示し[10]、更にシスプラチンとの併用で抗腫瘍効果の増強がみられた。また、各種ヒト由来非小細胞肺癌株（細気管支肺胞上皮癌、腺癌、大細胞肺癌、扁平上皮癌）に対しても濃度に依存して腫瘍増殖抑制作用を示した[11]。

(2) *In vivo*試験

本剤は、腹側皮下にヒト由来非小細胞肺癌（H2122腺癌）を移植した異所移植ヌードマウスの腫瘍増殖を有意に抑制した。また、同細胞株を左肺に移植した同所移植ヌードラットにおいて延命作用を示した[11]。

2．作用機序

ペメトレキセドは、複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することによりDNA合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。本剤は細胞内に取り込まれた後にポリグルタミン酸化を受け[12),13)]、チミジル酸シンターゼ（TS）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ（GARFT）などを阻害する[14)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

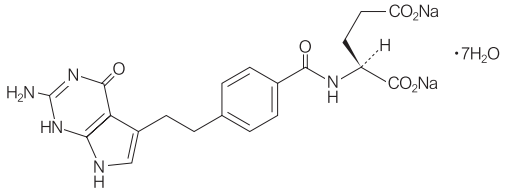
一般名：ペメトレキセドナトリウム水和物（JAN）
Pemetrexed Sodium Hydrate

化学名：Disodium *N*-{4-[2-(2-amino-4-oxo-4,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl}-L-glutamate heptahydrate

分子式：$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 7H_2O$

分子量：597.48

構造式：



性状　：白色の粉末又は塊である。
水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

【包装】

注射剤100mg：1バイアル
注射剤500mg：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】※

1) Nakagawa, K. et al.：Br. J. Cancer, 95, 677（2006）
2) 社内資料：薬物動態学的相互作用
3) Chay, S. H. et al.：Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 39, 524（1998）
4) 社内資料：ヒト血漿における*in vitro*蛋白結合率
5) 社内資料：クリアランスと腎機能との関連
6) Vogelzang, N. J. et al.：J. Clin. Oncol., 21, 2636（2003）
7) Scagliotti, G. V. et al.：J. Clin. Oncol., 26, 3543（2008）
8) Scagliotti, G. V. et al.：The Oncologist, 14, 253（2009）
9) Hanna, N. et al.：J. Clin. Oncol., 22, 1589（2004）
10) Britten, C. D. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., 44, 105（1999）
11) Chan, D. C. et al.：Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 47, 1278（2006）
12) Habeck, L. L. et al.：Mol. Pharmacol., 48, 326（1995）
13) Zhao, R. et al.：Clin. Cancer Res., 6, 3687（2000）
14) Shih, C. et al.：Cancer Res., 57, 1116（1997）

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ください。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

Ⓡ：登録商標

製造販売元※
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

PV0476JJAP

※※2018年１月 改訂 32
※2014年８月 改訂 31

抗 悪 性 腫 瘍 剤

日本標準商品分類番号
８７４２９１

〈規制区分〉
毒薬、処方箋医薬品*
〈貯　法〉
遮光、室温保存
〈使用期限〉
３年（バイアル及び外箱に表示）
〈取扱い上の注意〉
【取扱い上の注意】の項参照

ランダ®注 10mg/20mL
ランダ®注 25mg/50mL
ランダ®注 50mg/100mL

Randa® Inj. 10mg/20mL・25mg/50mL・50mg/100mL

シスプラチン製剤

承認番号	10mg/20mL	22000AMX01851
	25mg/50mL	22000AMX01852
	50mg/100mL	22000AMX01853
薬価収載	2008年12月	
販売開始	1984年３月	
再審査結果	1991年12月	
効能追加	2012年２月	

＊注意-医師等の処方箋により使用すること

【警　告】
（1）本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本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。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
（2）本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

【禁　忌】（次の患者には投与しないこと）
（1）重篤な腎障害のある患者
［腎障害を増悪させることがある。また、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現することがある。］
（2）本剤又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
（3）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］

【組成・性状】
１．組　成
ランダ注10mg/20mL、ランダ注25mg/50mL及びランダ注50mg/100mLは、１バイアル中にそれぞれ次の成分を含有する。

	成分	含有量		
		20mL	50mL	100mL
有効成分	シスプラチン	10mg	25mg	50mg
添加物	塩化Na、pH調整剤			

２．製剤の性状
ランダ注10mg/20mL、ランダ注25mg/50mL及びランダ注50mg/100mLは、無色～微黄色澄明の 注射剤でにおいはない。

ｐＨ	2.0～5.5
浸透圧比	約１

（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

≪効能・効果及び用法・用量≫
◇シスプラチン通常療法
【効能・効果】
睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌
以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
胆道癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

※※【用法・用量】
１．睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりC法を選択する。
卵巣癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法、C法を選択する。
頭頸部癌には、D法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりB法を選択する。
非小細胞肺癌には、E法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりF法を選択する。
食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。
子宮頸癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりE法を選択する。
神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌には、E法を選択する。
骨肉腫には、G法を選択する。
胚細胞腫瘍には、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、F法を選択する。
悪性胸膜中皮腫には、ペメトレキセドとの併用療法として、H法を選択する。
胆道癌には、ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として、I法を選択する。
A法:シスプラチンとして15～20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
B法:シスプラチンとして50～70mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
C法:シスプラチンとして25～35mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
D法:シスプラチンとして10～20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
E法:シスプラチンとして70～90mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
F法:シスプラチンとして20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
G法:シスプラチンとして100mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、A～G法の投与量は疾患、症状により適宜増減する。
H法:シスプラチンとして75mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、H法の投与量は症状により適宜減量する。

I法:シスプラチンとして25mg/m²（体表面積）を60分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

なお、I法の投与量は患者の状態により適宜減量する。

2．以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

悪性骨腫瘍の場合

ドキソルビシン塩酸塩との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして100mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。本剤単剤では、G法を選択する。

なお、投与量は症状により適宜減量する。

子宮体癌の場合

ドキソルビシン塩酸塩との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして50mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は症状により適宜減量する。

再発・難治性悪性リンパ腫の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、1日量100mg/m²（体表面積）を1日間持続静注し、少なくとも20日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。または1日量25mg/m²（体表面積）を4日間連続持続静注し、少なくとも17日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして60～100mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

※※〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

（1）本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。

成人の場合

1）本剤投与前、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。

2）本剤投与時、投与量に応じて500～1,000mLの生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。

3）本剤投与終了後、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。

4）本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

なお、上記の処置よりも少量かつ短時間の補液法（ショートハイドレーション法）については、最新の「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン」等[1)2)]を参考にし、ショートハイドレーション法が適用可能と考えられる患者にのみ実施すること。

小児の場合

1）本剤投与前、300～900mL /m²（体表面積）の適当な輸液を2時間以上かけて投与する。

2）本剤投与時、投与量に応じて300～900mL/m²（体表面積）の生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。

3）本剤投与終了後、600mL/m²（体表面積）以上の適当な輸液を3時間以上かけて投与する。

4）本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

（2）胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（BEP療法（ブレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

（3）再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（VeIP療法（ビンブラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

（4）再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

（5）小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

（6）悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法においては、ペメトレキセドの添付文書を熟読すること。

◇M-VAC療法

【効能・効果】

尿路上皮癌

※※【用法・用量】

メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びドキソルビシン塩酸塩との併用において、通常、シスプラチンとして成人1回70mg/m²（体表面積）を静注する。標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後に、2日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩30mg（力価）/m²及びシスプラチン70mg/m²を静注する。15日目及び22日目にメトトレキサート30mg/m²及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m²を静注する。これを1コースとし、4週毎に繰り返す。

※※〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の（1）に準じた処置を行うこと。

【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）腎障害のある患者

［腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。］

（2）肝障害のある患者

［代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。］

（3）骨髄抑制のある患者

［骨髄抑制を増悪させることがある。］

（4）聴器障害のある患者

［聴器障害を増悪させることがある。］

（5）感染症を合併している患者

［骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。］

（6）水痘患者

［致命的全身症状があらわれるおそれがある。］

（7）高齢者

［「5．高齢者への投与」の項参照］

（8）小児

［「7．小児等への投与」の項参照］

（9）長期間使用している患者

［腎障害、骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。］

2．重要な基本的注意

（1）**悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状**がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。

（2）**急性腎不全等の腎障害、骨髄抑制等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**頻回に臨床検査(腎機能検査、血液検査、肝機能検査等)**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、フロセミドによる強制利尿を行う場合は腎障害、聴器障害が増強されることがあるので、輸液等による水分補給を十分行うこと。

（3）**感染症、出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。

（4）小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
[「7．小児等への投与」の項参照]

（5）小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

（6）本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

（7）胆道癌に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：シスプラチン（胆道癌）」等）を熟読すること。

3．相互作用

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
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制を増強することがあるので、併用療法を行う場合は、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	胸部への放射線照射の併用療法を行った場合に、重篤な皮膚炎、食道炎、嚥下障害又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。
パクリタキセル	(1)併用時、本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をパクリタキセルの後に投与すること。	本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
	(2)併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	ともに末梢神経障害を有する。
アミノグリコシド系抗生物質 バンコマイシン塩酸塩 注射用アムホテリシンB フロセミド	腎障害が増強されることがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	ともに腎障害を有する。
頭蓋内放射線照射	聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明
アミノグリコシド系抗生物質 バンコマイシン塩酸塩 フロセミド ピレタニド		ともに聴覚障害を有する。
フェニトイン	フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告があるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明

4．副作用

＜概 要＞

総症例8,787例（承認時1,339例、市販後調査7,448例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は85.6%であり、主なものは嘔気・嘔吐74.6%、食欲不振62.2%、全身倦怠感34.8%、脱毛25.7%、白血球減少36.5%、貧血28.0%、血小板減少17.0%、BUN上昇14.3%、クレアチニン・クリアランス値低下14.1%、血清クレアチニン上昇6.6%等であった。
〔再審査終了時〕

（1）**重大な副作用**

1）**急性腎不全**（0.1%未満）：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常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。その他、血尿、尿蛋白、乏尿、無尿があらわれることがある。

2）**汎血球減少**（0.1%未満）**等の骨髄抑制**：汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるので、頻回に血液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、中止等の適切な処置を行うこと。

3）**ショック、アナフィラキシー様症状**（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下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。

4）**聴力低下・難聴**（1.4%）、**耳鳴**（1.7%）：高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。また、投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に１日投与量では80mg/m²以上で、総投与量では300mg/m²を超えるとその傾向は顕著となるので十分な観察を行い投与すること。

5）**うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲**（すべて0.1%未満）：うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合は投与を中止すること。

6）**脳梗塞**（0.1%未満）、**一過性脳虚血発作**（0.1%未満）：脳梗塞、一過性脳虚血発作があらわれることがあるので、異常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。

7）**溶血性尿毒症症候群**（0.1％未満）：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板、赤血球等）及び腎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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8）**心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈**（すべて0.1％未満）：心筋梗塞、狭心症（異型狭心症を含む）、うっ血性心不全、不整脈（心室細動、心停止、心房細動、徐脈等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図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。

9）**溶血性貧血**（0.1％未満）：クームス陽性の溶血性貧血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投与を中止すること。

10）**間質性肺炎**（0.1％未満）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと 。

11）**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群**（0.1％未満）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

12）**劇症肝炎**（0.1％未満）、**肝機能障害**（頻度不明）、**黄疸**（0.1％未満）：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸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、中止等の適切な処置を行うこと。

13）**消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔**（すべて0.1％未満）：消化管出血、消化性潰瘍、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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

14）**急性膵炎**（0.1％未満）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。

15）**高血糖**（0.1％未満）、**糖尿病の悪化**（0.1％未満）：高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあり、昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行い、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。

16）**横紋筋融解症**（0.1％未満）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、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。

17）**白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）**（頻度不明）：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚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。

18）**静脈血栓塞栓症**（頻度不明）：肺塞栓症、深部静脈血栓症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し、適切な処置を行うこと。

（2）**その他の副作用**

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10％以上又は頻度不明	1～10％未満	1％未満
消化器	悪心･嘔吐[注1)]、食欲不振	下痢、口内炎	イレウス､腹痛､便秘､腹部膨満感､口角炎
過敏症[注2)]			発疹、ほてり
精神神経系		末梢神経障害（しびれ、麻痺等）	言語障害､頭痛､味覚異常､意識障害､見当識障害､痙攣､レールミッテ徴候
肝臓		AST（GOT）上昇､ALT（GPT）上昇、Al-P上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇、γ‐GTP上昇
循環器			動悸､頻脈､心電図異常、レイノー様症状
電解質		血清ナトリウム､カリウム､クロール､カルシウム、リン、マグネシウム等の異常	テタニー様症状
皮膚	脱毛		瘙痒､色素沈着､紅斑
その他	全身倦怠感、注射部位反応*（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等）、血圧上昇*	発熱	眩暈､疼痛､全身浮腫､血圧低下､吃逆､高尿酸血症､胸痛､脱水

＊：頻度不明

注1）処置として制吐剤等の投与を行う。

注2）このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5．高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6．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投与しないこと。

［動物実験で、ラットにおいて催奇形作用、胎児致死率の増加、ウサギにおいて胎児致死率の増加が認められ、また、マウスにおいて催奇形作用、胎児致死作用が報告されている。］

（2）授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。

［母乳中に移行することが報告されている。］

7．小児等への投与

（1）外国で、聴器障害が高頻度に発現するとの報告があるので、小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

（2）小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する副作用（消化器障害、骨髄抑制、肺障害等）の発現に十分注意し、慎重に投与すること。

(3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、腎機能障害の発現に十分注意し、慎重に投与すること。また、血球貪食症候群、好酸球増多、心嚢液貯留、ファンコニー症候群、小脳出血、脳浮腫、てんかん、骨肉腫、非ホジキンリンパ腫、無月経、呼吸窮迫症候群等が発現したとの報告があるので、発現に十分注意し、慎重に投与すること。

8．適用上の注意

(1) 調製時

1) 本剤を点滴静注する際、クロールイオン濃度が低い輸液を用いる場合には、活性が低下するので必ず生理食塩液と混和すること。
2) 本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること。
3) 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。
4) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。
5) 本剤は、細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

(2) 投与時

1) 本剤は、生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。
2) 本剤は、光により分解するので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
3) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

9．その他の注意

(1) 小児悪性固形腫瘍において、肝芽腫に対し１歳未満又は体重10kg未満の小児等にはシスプラチンとして１日量を３mg/kgとした報告がある。[3~5]
(2) 本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発性が認められている。
(3) マウスに腹腔内投与した実験で、肺腺腫及び皮膚腫瘍が発生したとの報告がある。
(4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）が発生したとの報告がある。
(5) 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として400mg/m²以上で治療した場合には、精子濃度の回復は認められなかったとの報告がある。

【薬物動態】[6~8]

1．血中濃度

癌患者での点滴静注後の血中濃度の推移は、二相性の減衰曲線を示し、そのβ相の半減期は100時間前後と長く、投与後14日目の血中においても白金化合物が検出された。

2．尿中排泄

本剤の癌患者における尿中排泄は、非常に緩慢であった。その排泄率は、投与後24時間では15.6～51.3％で、投与後5日目でも排泄率の高い例において45～75％であった。

【臨床成績】

(1) 国内における、本剤単独投与による臨床試験成績の概要は次のとおりである。[9~18]

腫瘍別	奏効率*
睾丸腫瘍	68.9％(31/45)
膀胱癌	52.9％(27/51)
腎盂・尿管腫瘍	36.4％(4/11)
前立腺癌	19.0％(11/58)
卵巣癌	57.6％(49/85)
頭頸部癌	25.8％(17/66)
非小細胞肺癌	19.4％(21/108)
食道癌	21.3％(10/47)
子宮頸癌	35.9％(14/39)
神経芽細胞腫	37.5％(3/8)
胃癌	17.2％(16/93)

＊ 効果判定は厚生省班研究報告「固形がん化学療法直接効果判定基準」（小山、斎藤両班）に準じて行った。

(2) 外国における、本剤単独投与による臨床試験成績の概要は次のとおりである。（承認外の用法・用量の症例も含む）

腫瘍別	奏効率
小細胞肺癌	21.9％(14/64)
骨肉腫	20.4％(34/167)

【薬効薬理】

1．抗腫瘍効果[19~25]

in vitro：ヒト膀胱癌由来培養細胞株KK-47及びエールリッヒ腹水癌初代培養細胞に対し、抗腫瘍効果が認められ、その殺細胞作用様式は濃度依存性であった。

in vivo：ヌードマウス移植ヒト悪性腫瘍（睾丸腫瘍、卵巣胎児性癌、前立腺癌、膀胱癌、胃癌）に対する抗腫瘍作用が認められた。マウスのエールリッヒ癌（腹水・固型）、ザルコーマ180（腹水・固型）、L1210又はP388白血病、B16メラノーマ、colon38大腸癌、WHT扁平上皮癌に対する抗腫瘍作用が認められた。

ラット腹水肝癌、AH33、AH130、AH272、AH44、AH66及びウサギVX7癌に対する抗腫瘍作用が認められた。

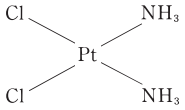
BBN誘発ラット膀胱癌に対し、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物より強い抗腫瘍作用が認められた。

2．作用機序[26]

癌細胞内のDNAと結合し、DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シスプラチン(Cisplatin)
化学名：(*SP*-4-2)-Diamminedichloroplatinum
分子式：$Cl_2H_6N_2Pt$
分子量：300.05
構造式：



性　状：シスプラチンは、黄色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水に溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

(1) 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
(2) 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
(3) 冷蔵庫保存では結晶が析出することがある。

【包　装】

10mg/20mL　：1バイアル
25mg/50mL　：1バイアル
50mg/100mL：1バイアル

※※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) 日本腎臓学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本腎臓病薬物療法学会：がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン
2) 日本肺癌学会、日本臨床腫瘍学会：シスプラチン投与におけるショートハイドレーション法の手引き
3) Ortega, J. A. et al.：J. Clin. Oncol.,18,2665(2000)
4) Douglass, E. C. et al.：J. Clin. Oncol.,11,96(1993)
5) Katzenstein, H. M. et al.：J. Clin. Oncol.,20,2789(2002)
6) 岩崎武輝他：医学のあゆみ,121,963(1982)
7) 澤田益臣他：癌と化学療法,9,55(1982)
8) 堀内正敏他：癌と化学療法,9,632(1982)
9) 新島端夫他：癌と化学療法,9,46(1982)
10) 川井博他：癌と化学療法,9,433(1982)
11) 加藤俊他：癌と化学療法,9,694(1982)
12) 細川勉他：日本癌治療学会誌,17,31(1982)
13) 犬山征夫他：癌と化学療法,13,232(1986)
14) 福岡正博他：癌と化学療法,12,PART-Ⅰ,471(1985)
15) 松岡緑郎他：癌と化学療法,12,1407(1985)
16) 石引久弥他：癌と化学療法,16,3185(1989)
17) 杉町圭蔵他：癌と化学療法,16,PART-Ⅰ,341(1989)
18) 西平哲郎他：癌と化学療法,13,2939(1986)
19) 高橋克俊他：癌と化学療法,9,624(1982)
20) 澤田益臣他：日産婦誌,33,519(1981)
21) 岡田謙一郎他：泌尿紀要,25,993(1979)
22) 由井康雄：日泌誌,70,28(1979)
23) 中島均：日泌誌,70,849(1979)
24) 長谷川嘉成他：癌と化学療法,7,621(1980)
25) 宮川美栄子他：癌と化学療法,9,258(1982)
26) Zwelling, L. A. et al.：Cancer Treat. Rep.,63,1439(1979)

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社　医薬品情報センター
（住所）〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
（TEL）0120-505-282（フリーダイヤル）

Ⓡ 登録商標

※製造販売元 日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

K´-8-1AH

※※2018年１月改訂（第19版）
※2016年４月改訂

日本標準商品分類番号
８７４２９１

貯　　法：遮光・室温保存
使用期限：２年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）
【取扱い上の注意】の項参照

毒薬，処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により
使用すること

	注射液50mg	注射液150mg	注射液450mg
承認番号	21800AMX10584	21800AMX10583	21800AMX10588
薬価収載	2006年12月	2006年12月	2006年12月
販売開始	1990年５月	1990年５月	1990年５月
効能追加	2011年11月		
再審査結果	2000年９月		

抗悪性腫瘍剤

日本薬局方 カルボプラチン注射液

パラプラチン®注射液50mg
パラプラチン®注射液150mg
パラプラチン®注射液450mg

PARAPLATIN® INJECTION

【警　告】
1. 本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本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。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。
2. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は，小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

※※**【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】**
1. 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制は用量規制因子であり，感染症又は出血を伴い，重篤化する可能性がある。］
2. 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し，重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 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）

【組成・性状】

１バイアル中		注射液50mg	注射液150mg	注射液450mg
分　量		5 mL	15mL	45mL
成分・含有量	カルボプラチン	50mg	150mg	450mg
色・剤型		無色～微黄色澄明の注射液		
pH		5.0～7.0		
浸透圧比		約0.1（日局生理食塩液に対する比）		

【効能又は効果】
頭頸部癌，肺小細胞癌，睾丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌，乳癌
以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

【用法及び用量】
1. 頭頸部癌，肺小細胞癌，睾丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌の場合
通常，成人にはカルボプラチンとして，１日１回300～400mg/m²（体表面積）を投与し，少なくとも４週間休薬する。これを１クールとし，投与を繰り返す。なお，投与量は，年齢，疾患，症状により適宜増減する。
2. 乳癌の場合
トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，成人にはカルボプラチンとして，１日１回300～400mg/m²（体表面積）を投与し，少なくとも３週間休薬する。これを１クールとし，投与を繰り返す。なお，投与量は，患者の状態により適宜減ずる。
3. 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
（1） 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
イホスファミドとエトポシドとの併用療法において，カルボプラチンの投与量及び投与方法は，カルボプラチンとして635mg/m²（体表面積）を１日間点滴静注又は400mg/m²（体表面積）を２日間点滴静注し，少なくとも３～４週間休薬する。これを１クールとし，投与を繰り返す。
なお，投与量及び投与日数は疾患，症状，併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。
また，１歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して，投与量には十分配慮すること。
（2） 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において，カルボプラチンの投与量及び投与方法は，カルボプラチンとして560mg/m²（体表面積）を１日間点滴静注し，少なくとも３～４週間休薬する。これを１クールとし，投与を繰り返す。
ただし，36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6mg/kgとする。
なお，投与量及び投与日数は疾患，症状，併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。
4. 本剤投与時，投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し，30分以上かけて点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
（1） 乳癌患者に本剤を投与する場合，併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
（2） 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において，腎機能が低下している患者では，骨髄抑制，聴器障害，腎障害の発現に特に注意し，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお，腎機能の指標としてGFR（Glomerular filtration rate：糸球体ろ過値）等を考慮して，投与量を選択することが望ましい。
（3） 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，関連文献（「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

【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） 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制を増悪させることがある。］
（2） 腎障害のある患者［腎機能が低下しているので，副作用が強くあらわれることがある。］
（3） 肝障害のある患者［代謝機能等が低下しているので，副作用が強くあらわれることがある。］
（4） 感染症を合併している患者［骨髄抑制により，感染症を増悪させることがある。］

(5) 水痘患者[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
(6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
(7) 小児(「小児等への投与」の項参照)
(8) 長期間使用している患者[骨髄抑制等が強くあらわれ，遷延性に推移することがある。]

2. **重要な基本的注意**

(1) **骨髄抑制等**の重篤な副作用が起こることがあるので，適宜**臨床検査(血液検査，肝機能検査，腎機能検査等)**を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬，中止等の適切な処置を行うこと。また，前治療，特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者では骨髄抑制が強くあらわれることがあるので，これらの患者では初回投与量を適宜減量し，血液検査値に十分注意すること。使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。

(2) **骨髄抑制等**の副作用が増強することがあるので，他の抗悪性腫瘍剤，放射線照射を併用する場合には，患者の状態を観察しながら，**減量するなど用量に注意**すること。

(3) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

(4) 悪心・嘔吐，食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので，患者の状態を十分に観察し，適切な処置を行うこと。

(5) **感染症，出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。

(6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。

(7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤，放射線照射の併用により，肝中心静脈閉塞症(VOD)が発症したとの報告があるので，十分注意すること。[1)]

(8) 乳癌に本剤を使用する際には，関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：カルボプラチン(乳癌)」等)を熟読すること。

3. **相互作用**

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
放射線照射	(1)骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
	(2)胸部への放射線照射を併用した場合に，重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には，患者の状態に注意し，食道炎や肺陰影等が出現した場合には，本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し，適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが，動物試験(マウス)で本剤による放射線感受性増加が認められている。
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤　アミノグリコシド系抗生物質等	腎障害及び聴器障害が増強することがあるので，併用療法を行う場合には，慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。

4. **副作用**

副作用の概要(再審査終了時までの集計)

総症例6,218例(承認時620例及び使用成績調査5,598例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は86.02%であり，主なものは嘔気・嘔吐50.45%，食欲不振45.43%，全身倦怠感18.64%，脱毛18.25%，発熱5.74%，白血球減少56.42%，血小板減少42.67%，ヘモグロビン減少40.10%，赤血球減少36.14%，ヘマトクリット値減少31.65%，ALT(GPT)上昇10.15%，AST(GOT)上昇9.18%，好中球減少7.40%，BUN上昇5.05%，クレアチニン・クリアランス値低下3.57%，血清クレアチニン上昇2.57%等であった。

(1) **重大な副作用**

1) **汎血球減少**(0.1%未満)**等の骨髄抑制**：汎血球減少，貧血(ヘモグロビン減少，赤血球減少，ヘマトクリット値減少)，白血球減少，好中球減少，血小板減少，出血等があらわれることがあるので，末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬，中止等適切な処置を行うこと。

2) **ショック，アナフィラキシー**(0.1%未満)：ショック，アナフィラキシーを起こすことがあるので，観察を十分に行い，チアノーゼ，呼吸困難，胸内苦悶，血圧低下，気管支痙攣等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。
なお，本剤の投与回数を重ねると，ショック，アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向もみられる(その他の注意参照)。

3) **間質性肺炎**(0.1%)：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常等を伴う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，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) **急性腎障害**(0.1%未満)，**ファンコニー症候群**(頻度不明)：急性腎障害，ファンコニー症候群等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，BUN，血清クレアチニン，クレアチニン・クリアランス値等に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。

5) **肝不全，肝機能障害，黄疸**(いずれも頻度不明)：肝不全，肝機能障害，黄疸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，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。

6) **消化管壊死，消化管穿孔，消化管出血，消化管潰瘍**(いずれも頻度不明)：消化管壊死，消化管穿孔，消化管出血，消化管潰瘍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。

7) **出血性腸炎，偽膜性大腸炎**(頻度不明)：出血性腸炎，偽膜性大腸炎等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・下痢等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。

8) **麻痺性イレウス**(0.1%未満)：腸管麻痺(食欲不振，悪心・嘔吐，著しい便秘，腹痛，腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等)を来し，麻痺性イレウスに移行することがあるので，腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し，腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。

9) **脳梗塞**(0.1%未満)，**肺梗塞**(頻度不明)：脳梗塞，肺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投与を中止し，適切な処置を行うこと。

10) **血栓・塞栓症**(頻度不明)：血栓・塞栓症(肺塞栓，脳血栓，その他の動脈又は静脈血栓症等)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。

11) **心筋梗塞，うっ血性心不全**(頻度不明)：心筋梗塞，うっ血性心不全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投与を中止し，適切な処置を行うこと。

12) **溶血性尿毒症症候群**(頻度不明)：血小板減少，溶血性貧血，腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので，定期的に血液検査(血小板，赤血球等)及び腎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投与を中止し，適切な処置を行うこと。

13) **急性呼吸窮迫症候群**(頻度不明)：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。

14) **播種性血管内凝固症候群(DIC)**(頻度不明)：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。

15) **急性膵炎**(頻度不明)：急性膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血清アミラーゼ値，血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。

16) **難聴**(0.1%未満)：難聴，耳鳴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するなど，適切な処置を行うこと。

17) **白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)**(頻度不明)：白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)があらわれることがあるので，歩行時のふらつき，舌のもつれ，痙攣，頭痛，錯乱，視覚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。

18) **腫瘍崩壊症候群**(頻度不明)：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。

(2) **重大な副作用(類薬)**

1) **うっ血乳頭，球後視神経炎，皮質盲**：シスプラチンで，まれにうっ血乳頭，球後視神経炎，皮質盲等の視覚障害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投与を中止すること。

2) **溶血性貧血**：シスプラチンで，クームス陽性の溶血性貧血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投与を中止すること。

(3) **その他の副作用**

種類＼頻度	10%以上又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐[注1)]，食欲不振	下痢，口内炎，腹痛，便秘	口渇
腎臓		血尿，蛋白尿	乏尿
過敏症[注2)]	蕁麻疹*	発疹	瘙痒感
精神神経系		末梢神経障害(しびれ等)，頭痛	耳鳴，聴力低下，視力障害，眩暈，痙攣，異常感覚，味覚異常，神経過敏，不安，不眠
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇，Al-P上昇，ビリルビン上昇，LDH上昇，γ-GTP上昇	
循環器			心電図異常(期外収縮)，心悸亢進，血圧上昇，血圧低下，不整脈(頻脈，徐脈，心房細動，心房粗動，房室ブロック)
電解質		血清ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，リン，マグネシウム等の異常	抗利尿ホルモン分泌異常症候群
皮膚	脱毛		色素沈着，爪の変色，皮膚疾患
その他	全身倦怠感，無力症*，尿酸上昇*，悪寒*，脱水*，体重減少*，アルブミン低下*，呼吸困難*	発熱，浮腫	疼痛，潮紅，ほてり，胸部不快感，吃逆，注射部位反応(発赤，腫脹，疼痛，壊死，硬結等)，低蛋白血症

*：頻度不明

注1：処置として制吐剤等の投与を行う。

注2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. **高齢者への投与**

高齢者では，一般に生理機能(骨髄機能，肝機能，腎機能等)が低下しているので，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

※※6. **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女性には投与しないこと。また，妊娠する可能性のある女性には，本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[動物実験(ラット)において催奇形性作用，胎児致死作用が報告されている。]

(2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には，本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[細菌を用いた復帰突然変異試験，哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において，遺伝毒性が報告されている。]

(3) 授乳婦に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)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. **小児等への投与**

小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，骨髄抑制，聴器障害，ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお，外国で，本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用した場合，臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。

8. **過量投与**

本剤を高用量で投与した際に，失明を含む視覚障害があらわれたとの報告がある。

9. **適用上の注意**

(1) **調製時**

1) 本剤は，イオウを含むアミノ酸(メチオニン及びシスチン)輸液中で分解が起こるため，これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。

2) 本剤は，アルミニウムと反応して沈殿物を形成し，活性が低下するので，使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。

3) 本剤は，錯化合物であるので，他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。

4) 本剤は細胞毒性を有するため，調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は，直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

(2) **投与時**

1) 本剤は，生理食塩液等の無機塩類(NaCl，KCl，$CaCl_2$等)を含有する輸液に混和するときは，8時間以内に投与を終了すること。

2) 静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れると，注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので，薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

(3) **保存時**

本剤は，光及び熱により分解するので，直射日光や高温を避けること。

10. **その他の注意**

(1) 本剤は，シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては，有効性が認められていない。

(2) 本剤は，細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対し変異原性が認められており，また，ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。

(3) ラットの慢性毒性試験(静脈内投与)により耳下腺及び乳腺の腺癌，前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。

(4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により，急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)，骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

(5) 本剤の投与回数を重ねると，ショック，アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向がみられ，特に白金製剤の投与回数が8回を超えるとその傾向は顕著となるとの報告がある。

【薬物動態】[2)～4)]

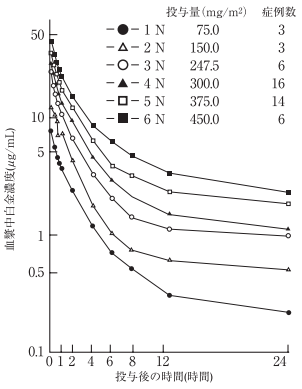
1. **血中濃度**

癌患者にパラプラチンをカルボプラチンとして75～450mg/m²を1回点滴静注したときの血中濃度の推移は3相性の減衰曲線を示し，α相の半減期は0.16～0.32時間，β相は1.29～1.69時間，γ相は22～32時間であり，大部分のカルボプラチンは投与後速やかに，また，時間の経過とともに緩慢に血中より消失した。

(注)本剤の承認された用量は300～400mg/m²である。

2. **排泄**

本剤の癌患者における尿中排泄は，投与後比較的速く，投与後24時間に57～82%が排泄された。



カルボプラチン投与後の血漿中白金濃度

【臨床成績】

1. **国内臨床試験成績**[5)～15)]

疾患名	解析対象症例数	著効(CR)	有効(PR)	不変(NC)	進行(PD)	奏効率%(CR+PR)
頭頸部癌	67	1	13	35	18	20.9
肺小細胞癌	116	1	30	56	29	26.7
睾丸腫瘍	21	1	9	7	4	47.6
卵巣癌	50	5	14	22	9	38.0
子宮頸癌	32	2	5	16	9	21.9
悪性リンパ腫	33	2	11	20		39.4

*)著効＝完全寛解，有効＝不完全寛解，不変・進行＝無寛解

疾患別奏効率(寛解率)は，頭頸部癌20.9%(14/67)，肺小細胞癌26.7%(31/116)，睾丸腫瘍47.6%(10/21)，卵巣癌38.0%(19/50)，子宮頸癌21.9%(7/32)，悪性リンパ腫39.4%(13/33)であった。また，頭頸部癌及び卵巣癌を対象としたシスプラチンとの比較試験でも本剤の有用性が認められている。

なお，パラプラチンはシスプラチンの臨床第Ⅱ相試験成績と比べ奏効率において統計学的に有意差は認められなかったが，シスプラチンの治療に耐えられない患者(腎機能が低下している患者，大量の水分負荷により心・循環器に障害を及ぼす患者，腎，尿路，膀胱の排尿経路に閉塞性障害を有する患者，悪心・嘔吐等の消化器症状が強くあらわれ治療に支障をきたす患者)に選択投与が可能であり，また，末梢神経障害，聴器毒性の発現率はシスプラチンより低かった。

2. **海外臨床試験成績**[16)～20)]

海外における非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法による奏効率及び生存期間は次のとおりである。

研究者	解析対象症例数	奏効例(CR+PR)	奏効率(%)	生存期間(中央値)
Kreisman et al.[16)]	70	11	16	6.5ヵ月
Kramer et al.[17)]	50	6	12	−
Bonomi et al.[18)]	88	8	9	31.7週

また，近年，非小細胞肺癌に対して本剤を含む併用化学療法が汎用されており，これら併用化学療法における奏効率及び生存期間は次のとおりである。

併用療法	解析対象症例数	奏効例(CR+PR)	奏効率(%)	生存期間(中央値)
カルボプラチン＋エトポシド[19)]	102	16	16	27週
カルボプラチン＋パクリタキセル[20)]	190	43	23	233日

【薬効薬理】

1. **抗腫瘍作用**[21)～27)]

マウスのL1210白血病，P388白血病，B16メラノーマ，colon26結腸癌，M5076卵巣癌，Lewis肺癌に対して抗腫瘍作用が認められた。シスプラチン耐性卵巣癌細胞株KFr及びTYK-nu(R)細胞に対しカルボプラチンは交叉耐性を示したが，その程度はシスプラチンの1/2又は1/4であった。

2. **作用機序**[28)～30)]

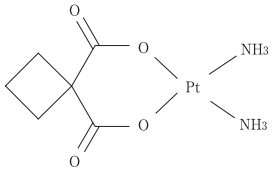
癌細胞内のDNA鎖と結合し，DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カルボプラチン(Carboplatin)

化学名：(*SP*-4-2)-Diammine[cyclobutan-1, 1-dicarboxylato(2-)-*O*, *O*']platinum

構造式：



分子式：$C_6H_{12}N_2O_4Pt$

分子量：371.25

性　状：カルボプラチンは白色の結晶又は結晶性の粉末である。

水にやや溶けにくく，エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は輸液と混和した後，できるだけ速やかに使用すること。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 冷蔵庫保存では，結晶が析出することがある。

【包装】

パラプラチン注射液50mg：5mL(カルボプラチン50mg含有) 1バイアル

パラプラチン注射液150mg：15mL(カルボプラチン150mg含有) 1バイアル

パラプラチン注射液450mg：45mL(カルボプラチン450mg含有) 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

1) F. Pein, et al.：J. Clin. Oncol., **12**(5), 931(1994)
2) 木村禧代二他：Oncologia, **21**(4), 88(1988)
3) 藤原恵一他：癌と化学療法，**15**(6), 1943(1988)
4) 佐々木康綱他：Chemotherapy, **37**(3), 280(1989)
5) 犬山征夫他：癌と化学療法，**15**(7), 2131(1988)
6) カルボプラチン研究会肺癌部会：癌と化学療法，**15**(7), 2139(1988)
7) 小松彦太郎他：癌と化学療法，**15**(8), 2313(1988)
8) T. Tamura, et al.：Jpn. J. Clin. Oncol., **18**(1), 27(1988)
9) カルボプラチン研究会肺癌部会：癌と化学療法，**15**(9), 2781(1988)
10) 新島端夫他：癌と化学療法，**15**(8), 2305(1988)
11) 加藤　俊他：癌と化学療法，**15**(8), 2291(1988)
12) 野田起一郎他：癌と化学療法，**15**(11), 3067(1988)
13) 内藤和行他：癌と化学療法，**15**(7), 2145(1988)
14) 犬山征夫他：耳鼻と臨床，**34**(6), 1511(1988)
15) 加藤　俊他：癌と化学療法，**15**(8), 2297(1988)
16) H. Kreisman, et al.：Carboplatin or iproplatin in advanced non-small cell lung cancer：A Cancer and Leukemia Group B Study, Cancer Treat. Rep., **71**, 1049(1987)
17) B. S. Kramer, et al.：Randomized phase Ⅱ evaluation of iproplatin(CHIP) and carboplatin(CBDCA) in lung cancer, Am. J. Clin. Oncol., **11**, 643(1988)
18) P. D. Bonomi, et al.：Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage Ⅳ non-small-cell lung cancer：A study of the Eastern Cooperative Oncology Group, J. Clin. Oncol., **7**, 1602(1989)

19) J. Klastersky, et al.：J. Clin. Oncol., **8**(9), 1556(1990)
20) C. P. Belani, et al.：Ann. Oncol., **16**(7), 1069(2005)
21) W. C. Rose, et al.：Cancer Treat. Revi., **12**(Suppl. A), 1(1985)
22) K. R. Harrap, et al.：Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 193(1980)
23) W. T. Brader, et al.：Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 171(1980)
24) W. C. Rose, et al.：Cancer Treat. Rep., **66**(1), 135(1982)
25) F. H. Lee, et al.：Cancer Treat. Revi., **10**, 39(1983)
26) 善積　昇他：Human Cell, **1**(3), 301(1988)
27) 菊池義公他：癌と化学療法, **15**(10), 2895(1988)
28) 吉谷徳夫他：日本産科婦人科学会雑誌, **41**(1), 7(1989)
29) K. C. Micetich, et al.：Cancer Res., **45**(9), 4043(1985)
30) R. J. Knox, et al.：Cancer Res., **46**(4), 1972(1986)

※文献請求先
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）0120-093-507

Ⓡ：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

360180

1　添付文書（案）　**最新の添付文書を参照すること**

イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、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 50mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」の効能・効果に対して製造販売承認された。

ニボルマブとイピリムマブの併用療法（以下、Nivo＋Ipi）については、2018 年 5 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、同年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、2020 年 9 月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」、同年 11 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能又は効果に対して承認された。

本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本承認申請）は、「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に対する効能又は効果の追加、並びに同適応症に対するニボルマブ及びイピリムマブを併用投与する際の用法及び用量の追加を目的としている。添付文書（案）は、既存の添付文書（2020 年 11 月改訂）を基に本承認申請に関する内容を追加した。以下に、本承認申請により添付文書の改訂がある項及びその設定根拠を示す。

1.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

4.　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 ○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

下線部：追加

＜設定根拠＞

切除不能な悪性胸膜中皮腫に対する Nivo＋Ipi の併用療法の有効性は、切除不能な悪性胸膜中皮腫患者 605 名［Nivo＋Ipi 群 303 名、ペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンの併用化学療法群（以下、Chemo 群）302 名。日本人患者 60 名（Nivo＋Ipi 群 23 名、Chemo 群 37 名）を含む。］を対象に有効性及び安全性を検討した国際共同第 III 相試験（CA209743 試験、以下 743 試験）の結果に基づき評価した。Nivo＋Ipi 群ではニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で、イピリムマブ 1 mg/kg を 6 週間間隔で静脈内投与し、最長 2 年間継続することとした。また、Chemo 群では 21 日間を 1 サ

イクルとして、ペメトレキセド 500 mg/m^2＋シスプラチン 75 mg/m^2 又はカルボプラチン（AUC = 5 mg/mL·min）をサイクルの Day 1 に静脈内投与する併用化学療法を最大 6 サイクル実施することとした。いずれの群でも疾患進行、許容できない毒性の発現、又は治験実施計画書に規定するその他の事由が発生した場合は投与を中止することとした。

OS のイベント発生数は、Nivo＋Ipi 群で 200 名（66.0%）、Chemo 群で 219 名（72.5%）であった。中間解析時点での OS の追跡期間の最小値は 22.1 ヵ月、中央値は 29.7 ヵ月であった。

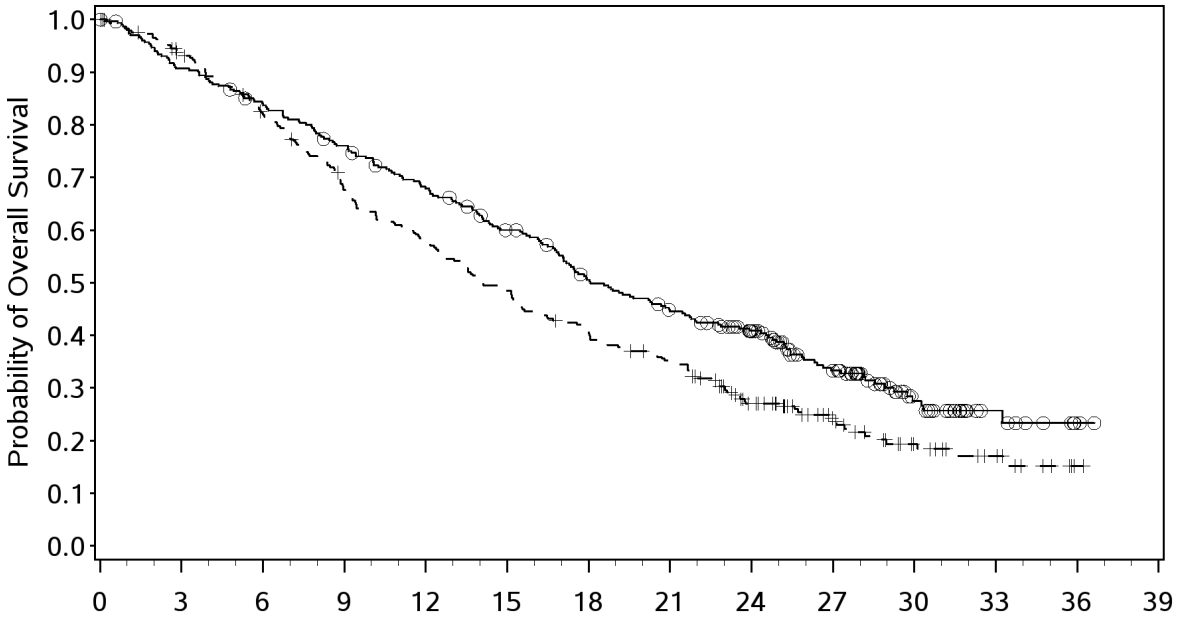
Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS の HR は 0.74（96.6% CI：0.60、0.91）（層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定）であり、統計学的に有意な OS の延長が認められた（層別 log-rank 検定、p = 0.0020）。OS の中央値は、Nivo＋Ipi 群で 18.07（95% CI：16.82、21.45）ヵ月、Chemo 群で 14.09（95% CI：12.45、16.23）ヵ月であった。Nivo＋Ipi 群での OS の Kaplan-Meier 曲線は、5 ヵ月付近以降、Chemo 群と比較して良好な結果であった。中間解析時点での調整後の有意水準 α は 0.0345 であり、本試験では中間解析時に主要評価項目を達成し、中間解析結果を本試験の主要評価の最終解析結果とみなした。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存率は、6 ヵ月時点では Nivo＋Ipi 群で 84.0%（95% CI：79.4%、87.7%）、Chemo 群で 82.2%（95% CI：77.3%、86.2%）、12 ヵ月時点では 67.9%（95% CI：62.3%、72.8%）、57.7%（95% CI：51.7%、63.2%）、18 ヵ月時点では 50.5%（95% CI：44.7%、56.1%）、40.6%（95% CI：34.8%、46.3%）、24 ヵ月時点では 40.8%（95% CI：35.1%、46.5%）、27.0%（95% CI：21.9%、32.4%）であった（Figure 1.1-1）。

なお、日本人における Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS の HR は 0.92（95% CI：0.52、1.63）であった。OS の中央値は、Nivo＋Ipi 群で 12.25（95% CI：10.74、17.94）ヵ月、Chemo 群で 11.96（95% CI：8.38、17.18）ヵ月であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した 6 ヵ月時点、12 ヵ月時点、18 ヵ月時点、及び 24 ヵ月時点での全生存率は、18 ヵ月時点を除いて Nivo＋Ipi 群が Chemo 群を上回っていた。したがって、日本人被験者での有効性の結果は全被験者と概ね一貫していた。

以上の臨床試験成績に基づき、Nivo＋Ipi の併用療法は切除不能な悪性胸膜中皮腫患者に対して有効性が示されたと判断し、本承認申請におけるイピリムマブの効能又は効果（案）を「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」と設定した。

Figure 1.1-1: **全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：有効性解析対象集団）**



Number of Subjects at Risk

Nivo + Ipi	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Chemo	302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

—○— Nivo + Ipi (events: 200/303), median and 95% CI: 18.07 (16.82, 21.45)
– + – Chemo (events: 219/302), median and 95% CI: 14.09 (12.45, 16.23)
Nivo + Ipi vs. Chemo - hazard ratio (95% CI): 0.74 (0.61, 0.89),
Nivo + Ipi vs. Chemo - hazard ratio (96.6% CI): 0.74 (0.60, 0.91),
Stratified log-rank test p-value: 0.0020

Statistical model for hazard ratio and p-value:
Stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test.
Symbols represent censored observations.
Source: M2.7.3、Figure 3.2.1-1:

1.1.1　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

5.　効能又は効果に関連する注意 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

下線部：追加

＜設定根拠＞

手術可能な悪性胸膜中皮腫においては、周術期に補助療法を行うことが標準治療として位置づけられているものの、国内外のガイドラインにおいて Nivo＋Ipi の併用投与は当該治療として推奨されていない又は記載されていない。手術の補助療法として Nivo＋Ipi を投与した臨床成績が得られていないことを踏まえ、5.12 について設定した。

1.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

6.　用法及び用量 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 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。 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉 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 1mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 6 週間間隔で点滴静注する。 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 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 6 週間間隔で点滴静注する。

下線部：追加

＜設定根拠＞

ニボルマブとイピリムマブの併用療法の有効性及び安全性を、化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者を対象とした 743 試験で検討した。Nivo＋Ipi 群ではニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で、イピリムマブ 1 mg/kg を 6 週間間隔で静脈内投与し、最長 2 年間継続することとした。また、Chemo 群では 21 日間を 1 サイクルとして、ペメトレキセド 500 mg/m^2＋シスプラチン 75 mg/m^2 又はカルボプラチン（AUC = 5 mg/mL·min）をサイクルの Day 1 に静脈内投与する併用化学療法を最大 6 サイクル実施することとした。いずれの群でも疾患進行、許容できない毒性の発現、又は治験実施計画書に規定するその他の事由が発生した場合は投与を中止することとした。

1.1 に示したとおり、Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する統計学的に有意な OS の延長が認められ、日本人被験者での結果も全被験者と概ね一貫していた。また、Nivo＋Ipi 群の安全性プロファイルは、これまでに得られた既存のものと大きく異ならず、ニボルマブ及びイピリムマブの作用機序から免疫に関連した事象に留意する必要はあるものの、IMAE の大部分は免疫抑制薬による治療で回復しているため、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って早期に診断し、適切に治療することで管理可能であると考えられた。また、日本人での安全性も全体集団と同様に管理可能であると考えられた【M2.7.4.5.2】。

以上より、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対するイピリムマブの用法及び用量（案）を「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 6 週間間隔で点滴静注する。」と設定した。

1.2.1　用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

7.　用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1　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。

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） • Grade 3 の皮膚障害 • 症候性の内分泌障害	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。
• Grade 3 以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） • 局所的な免疫抑制療法が有効でない Grade 2 以上の眼障害 • Grade 4 の皮膚障害	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0 に準じる。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

7.4 本剤は、30 分かけて点滴静注すること。

下線部：追加

＜設定根拠＞

7.4 について、臨床試験における投与方法を参考に設定した。

1.2.2　副作用（案）及びその設定根拠

11.　副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1　重大な副作用

11.1.1　大腸炎（6.6%、4.5%）、消化管穿孔（1.3%*、0.1%未満）

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。［1.2 参照］

11.1.2　重度の下痢（4.0%、4.0%）

［1.2 参照］

11.1.3　肝不全、肝機能障害

肝不全（0.7%、頻度不明）、ALT 上昇（3.3%、10.5%）、AST 上昇（2.6%、10.0%）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。［8.3 参照］

11.1.4　重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0.3%*、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。

11.1.5　下垂体炎（1.3%、3.4%）、下垂体機能低下症（2.0%、1.0%）、甲状腺機能低下症（1.3%、14.0%）、副腎機能不全（1.3%、4.0%）

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。［8.4 参照］

11.1.6　末梢神経障害

ギラン・バレー症候群（0.3%*、0.1%未満）等の末梢神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.7　腎障害

腎不全（1.3%、2.1%）等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.8　間質性肺疾患

急性呼吸窮迫症候群（0.3%*、頻度不明）、肺臓炎（0.3%*、5.9%）、間質性肺疾患（頻度不明、0.8%）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。

11.1.9　筋炎（頻度不明、0.4%）

［8.5 参照］

11.1.10　心筋炎（頻度不明、0.1%）

［8.6 参照］

11.1.11　Infusion reaction（0.7%、3.6%）

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。

注）「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、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

11.2　その他の副作用

11.2.1　単独投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症（21.9%）、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、口内炎
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（21.2%）、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

11.2.2 併用投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症（22.6%）、発疹（20.2%）、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	下痢（25.4%）、腹痛、便秘、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹部不快感、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、自己免疫性甲状腺障害、副甲状腺機能低下症	
肝臓		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、腎炎	
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛、胸水、発声障害、呼吸困難	
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、関節硬直、壊死性筋炎、リウマチ性多発筋痛、ミオパチー	シェーグレン症候群
全身・投与部位	疲労（23.6%）、無力症、発熱	インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、疼痛、口渇、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少、顔面浮腫	
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、上強膜炎	
神経系	頭痛	味覚不全、感覚鈍麻、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、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、重症筋無力症	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、心房細動、徐脈	
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	

下線実線部：追加・変更　　下線点線部：移動

＜設定根拠＞

11.1 重大な副作用及び 11.2 その他の副作用の発現頻度は、本剤単独投与は国内第 II 相試験（CA184396 試験）及び海外第 III 相試験（MDX010-20 試験）の本剤群の結果を合わせて算出し、併用投与は国内第 II 相試験（ONO-4538-17 試験）、海外第 III 相試験（CA209067 試験）、国際共同第 III 相試験（CA209214 試験）、海外第 II 相試験（CA209142 試験）、国際共同第 III 相試験（CA209227 試験）、国際共同第 III 相試験（CA2099LA 試験）及び国際共同第 III 相試験（CA209743 試験）の本剤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。

1.2.3　　添付文書（案）

次頁以降に、本剤の添付文書（案）を示した。

日本標準商品分類番号
874291

20XX 年 X 月改訂 （第 X 版，効能変更，用法変更）
2020 年 11 月改訂

貯法： 凍結を避け，2～8° C で保存
有効期間： 24 箇月

生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品[注)]
注）注意－ 医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22700AMX00696000
販売開始	2015 年 8 月

抗悪性腫瘍剤
ヒト型抗ヒト CTLA-4 モノクローナル抗体

イピリムマブ（遺伝子組換え）製剤

ヤーボイ®点滴静注液 50mg

YERVOY® Injection

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。［8.2，11.1.1，11.1.2 参照］

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	成分		1 バイアル（10mL）中の分量
ヤーボイ点滴静注液 50mg	有効成分	イピリムマブ（遺伝子組換え）	50mg
	添加剤	トロメタモール塩酸塩	31.5mg
		塩化ナトリウム	58.4mg
		D-マンニトール	100mg
		ジエチレントリアミン五酢酸	0.39mg
		ポリソルベート 80	1.10mg
		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。

3.2 製剤の性状

販売名	ヤーボイ点滴静注液 50mg
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

4. 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
○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

5.1 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。

5.2 「17.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。［17.1.1-17.1.4 参照］

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.3 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。

5.4 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。

5.5 「17.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。［17.1.5 参照］

注 1）International Metastatic RCC Database Consortium

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

5.6 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。

5.7 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤，オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない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。

5.8 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により，MSI-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては，ニボルマブ（遺伝子組換え）の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお，承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については，以下のウェブサイトから入手可能である：

https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.9 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し，適応患者の選択を行うこと。［17.1.6参照］

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.10 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。

5.11 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について，「17. 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。［17.1.7，17.1.8参照］

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

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1mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において，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6週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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6週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。

投与延期及び中止の基準

副作用	処置
・Grade2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） ・Grade3の皮膚障害 ・症候性の内分泌障害	Grade1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については，症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない場合は，投与を中止する。
・Grade3以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） ・局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade2以上の眼障害 ・Grade4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。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

7.2 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，「17.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。［17.1.1-17.1.4参照］

7.3 本剤は，90分かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌，切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

7.4 本剤は，30分かけて点滴静注すること。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.5 ニボルマブ（遺伝子組換え）を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は，「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。［17.1.7，17.1.8参照］

7.6 本剤は，30分かけて点滴静注すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。［1.2参照］

8.3 肝不全，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。［11.1.3参照］

8.4 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，定期的に内分泌機能検査（TSH，遊離T3，遊離T4，ACTH，血中コルチゾール等の測定）を行い，患者の状態を十分に確認すること。また，必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.5参照］

8.5 筋炎があらわれることがあるので，筋力低下，筋肉痛，CK上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.9参照］

8.6 心筋炎があらわれることがあるので，胸痛，CK上昇，心電図異常等の観察を十分に行うこと。［11.1.10参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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が発現するおそれがある。

9.3　肝機能障害患者

9.3.1　重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4　生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には，本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［9.5 参照］

9.5　妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，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。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。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。［9.4 参照］

9.6　授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。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)]。

9.7　小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8　高齢者

患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11.　副作用

次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1　重大な副作用

11.1.1 大腸炎（6.6%，4.5%），**消化管穿孔**（1.3%*，0.1%未満）

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。［1.2 参照］

11.1.2 重度の下痢（4.0%，4.0%）

［1.2 参照］

11.1.3 肝不全，肝機能障害

肝不全（0.7%，頻度不明），ALT 上昇（3.3%，10.5%），AST 上昇（2.6%，10.0%）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。［8.3 参照］

11.1.4 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0.3%*，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。

11.1.5 下垂体炎（1.3%，3.4%），**下垂体機能低下症**（2.0%，1.0%），**甲状腺機能低下症**（1.3%，14.0%），**副腎機能不全**（1.3%，4.0%）

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。［8.4 参照］

11.1.6 末梢神経障害

ギラン・バレー症候群（0.3%*，0.1%未満）等の末梢神経障害があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている。

11.1.7 腎障害

腎不全（1.3%，2.1%）等の腎障害があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている。

11.1.8 間質性肺疾患

急性呼吸窮迫症候群（0.3%*，頻度不明），肺臓炎（0.3%*，5.9%），間質性肺疾患（頻度不明，0.8%）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。

11.1.9 筋炎（頻度不明，0.4%）

［8.5 参照］

11.1.10 心筋炎（頻度不明，0.1%）

［8.6 参照］

11.1.11 Infusion reaction（0.7%，3.6%）

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。

注）「重大な副作用」の発現頻度は，本剤単独投与時，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

11.2　その他の副作用

11.2.1 単独投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症（21.9%），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，口内炎
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

	5%以上	5%未満	頻度不明
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（21.2%），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

11.2.2 併用投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症（22.6%），発疹（20.2%），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	下痢（25.4%），腹痛，便秘，悪心，嘔吐	口内乾燥，腹部不快感，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，自己免疫性甲状腺障害，副甲状腺機能低下症	
肝臓		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，腎炎	
呼吸器		咳嗽，口腔咽頭痛，胸水，発声障害，呼吸困難	
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，関節硬直，壊死性筋炎，リウマチ性多発筋痛，ミオパチー	シェーグレン症候群
全身・投与部位	疲労（23.6%），無力症，発熱	インフルエンザ様疾患，倦怠感，粘膜の炎症，疼痛，口渇，浮腫，胸痛，悪寒，体重減少，顔面浮腫	
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，上強膜炎	
神経系	頭痛	味覚不全，感覚鈍麻，嗜眠，末梢性ニューロパチー，錯感覚，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，重症筋無力症	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，心房細動，徐脈	
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	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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 1～4mg/mL の濃度に希釈し，投与すること。

14.1.3 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 本剤は，独立したラインにより投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

根治切除不能な悪性黒色腫患者12例に本剤3mg/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[2]（外国人における成績）。

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）

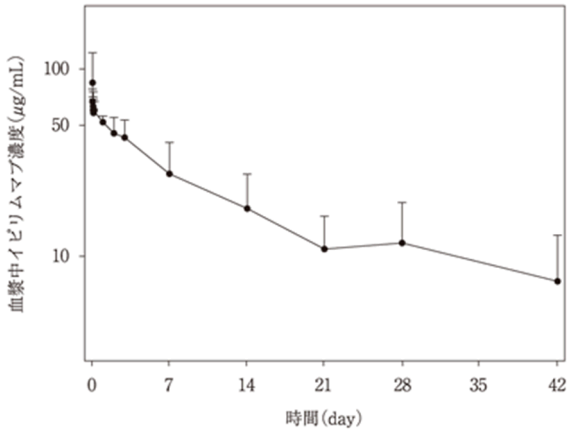


図1: 単回投与時の血漿中イピリムマブ濃度推移（平均値＋標準偏差）

16.1.2 反復投与

日本人根治切除不能な悪性黒色腫患者20例に本剤3mg/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[3]。

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］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

17.1.1 国内第2相試験（CA184396試験）

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[3]。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。
本剤が単独投与された60.0%（12/20例）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹35.0%（7/20例），発熱，AST上昇，ALT上昇各15.0%（3/20例），そう痒症，食欲減退，下痢各10.0%（2/20例）であった。［5.2，7.2参照］

17.1.2 海外第3相試験（MDX010-20試験）

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*1676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[4]。

*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

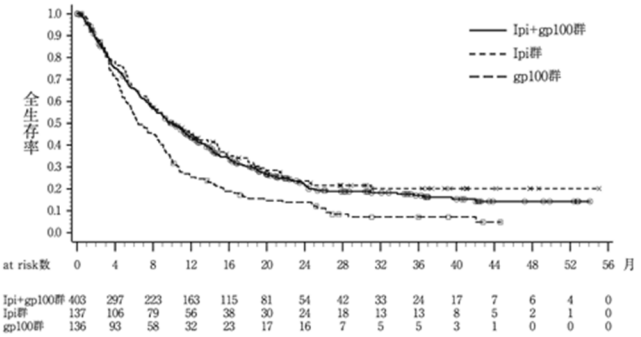


図1: 全生存期間のKaplan-Meier曲線（MDX010-20試験）

表1: 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	−	−

本剤が単独投与された80.2%（105/131例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢27.5%（36/131例），そう痒症，疲労各24.4%（32/131例），悪心23.7%（31/131例），発疹19.1%（25/131例），嘔吐12.2%（16/131例），食欲減退11.5%（15/131例）であった。［5.2，7.2参照］

17.1.3 国内第2相試験（ONO-4538-17試験）

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*3した[5]。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2： 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)

*3：本剤 1 回 3mg/kg 及びニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 1mg/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。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 100%（30/30 例）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹 60.0%（18/30 例），下痢 53.3%（16/30 例），発熱，高リパーゼ血症各 40.0%（12/30 例），AST 上昇，ALT 上昇各 36.7%（11/30 例），そう痒症 33.3%（10/30 例），食欲減退 26.7%（8/30 例），甲状腺機能低下症，倦怠感，肝機能異常各 23.3%（7/30 例），嘔吐 20.0%（6/30 例），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 16.7%（5/30 例），ALP 上昇，斑状丘疹状皮疹，悪心各 13.3%（4/30 例），口内炎 10.0%（3/30 例）であった。［5.2，7.2 参照］

17.1.4 海外第 3 相試験（CA209067 試験）

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）*4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[6]。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*5［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）。

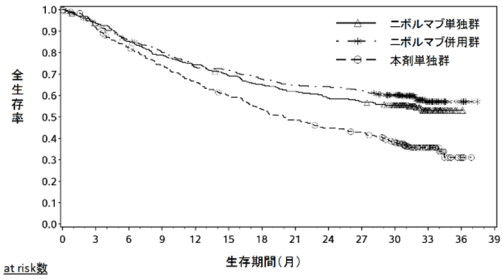


図 2：　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209067 試験）

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。

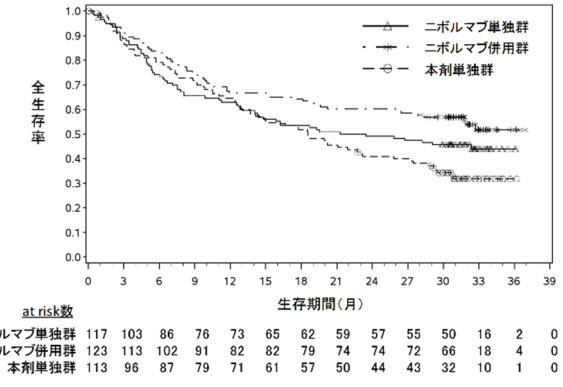


図 3：　PD-L1 発現率 1%未満の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209067 試験）

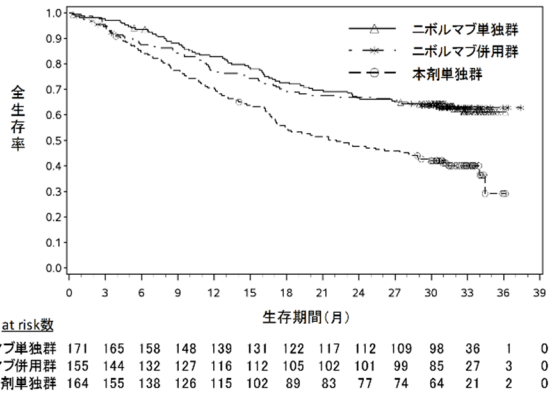


図 4：　PD-L1 発現率 1%以上の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209067 試験）

表 3：　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）*5	ハザード比［95%信頼区間］
＜1%	N+I 併用群	123	NE［26.45，NE］	0.59［0.42，0.83］
	本剤単独群	113	18.56［13.67，23.20］	
≧1%	N+I 併用群	155	NE［NE，NE］	0.54［0.39，0.74］
	本剤単独群	164	22.11［17.08，29.67］	
＜1%	N+I 併用群	123	NE［26.45，NE］	0.74［0.52，1.06］
	N 単独群	117	23.46［13.01，NE］	
≧1%	N+I 併用群	155	NE［NE，NE］	1.03［0.72，1.48］
	N 単独群	171	NE［NE，NE］	

*4：本剤 1 回 3mg/kg 及びニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 1mg/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：NE は推定不能

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 95.8%（300/313 例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢 45.4%（142/313 例），疲労 37.7%（118/313 例），そう痒症 35.8%（112/313 例），発疹 29.1%（91/313 例），悪心 28.1%（88/313 例），発熱，食欲減退各 19.2%（60/313 例），ALT 上昇 18.8%（59/313 例），AST 上昇，甲状腺機能低下症各 16.3%（51/313 例），嘔吐 16.0%（50/313 例），高リパーゼ血症 14.4%（45/313 例），関節痛 13.4%（42/313 例），大腸炎 13.1%（41/313 例），斑状丘疹状皮疹 12.1%（38/313 例），呼吸困難 11.5%（36/313 例），頭痛，甲状腺機能亢進症各 10.9%（34/313 例）であった。［5.2，7.2 参照］

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.5 国際共同第 3 相試験（CA209214 試験）

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）*6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*7 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*8［28.16，NE］ヵ月，スニチニブ群で 25.95［22.08，NE*8］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）[7]。

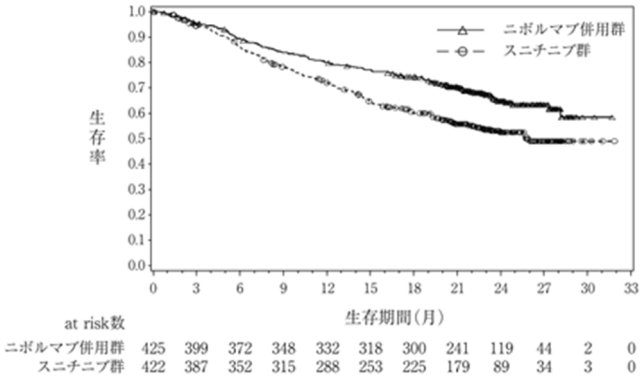


図 5： Intermediate 及び Poor リスク患者の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209214 試験）

*6：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。

*7：International Metastatic RCC Database Consortium

*8：NE は推定不能

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 93.1%（509/547 例）に副作用が認められた。主な副作用は，疲労 36.9%（202/547 例），そう痒症 28.2%（154/547 例），下痢 26.5%（145/547 例），発疹 21.6%（118/547 例），悪心 19.9%（109/547 例），リパーゼ増加 16.5%（90/547 例），甲状腺機能低下症 15.5%（85/547 例），発熱 14.4%（79/547 例），関節痛 13.9%（76/547 例），食欲減退 13.7%（75/547 例），無力症 13.2%（72/547 例），アミラーゼ増加 13.0%（71/547 例），ALT 増加 11.0%（60/547 例），嘔吐及び甲状腺機能亢進症 10.8%（59/547 例）及び AST 増加 10.6%（58/547 例）であった。［5.5 参照］

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

17.1.6 海外第 2 相試験（CA209142 試験）

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR)を有する結腸・直腸癌患者 119 例を対象に，本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）を併用投与[*9]した[8]。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験責任医師判定による CR 又は PR）の結果は，54.6%（95%信頼区間：45.2～63.8%，2017 年 7 月 6 日データカットオフ）であった。

表 4：有効性成績（CA209142 試験）

	例数　（%）
完全奏効（CR）	4　（3.4）
部分奏効（PR）	61　（51.3）
安　　定（SD）	37　（31.1）
進　　行（PD）	14　（11.8）
評価不能	3　（2.5）

*9：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。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 73.1%（87/119 例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢 21.8%（26/119 例），疲労 17.6%（21/119 例），そう痒症 16.8%（20/119 例），発熱 15.1%（18/119 例），AST 増加 14.3%（17/119 例），甲状腺機能低下症 13.4%（16/119 例），悪心 12.6%（15/119 例），ALT 増加 11.8%（14/119 例），甲状腺機能亢進症 10.9%（13/119 例）及び発疹 10.9%（13/119 例）であった。［5.9 参照］

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.7 国際共同第 3 相試験（CA209227 試験）

化学療法未治療の *EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,166 例（日本人患者 143 例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）[*10]群 583 例，プラチナ製剤を含む化学療法群 583 例）を対象に，化学療法を対照として，N+I 併用群の有効性及び安全性を検討した[9]。主要評価項目である PD-L1 発現率が 1%以上の患者（N+I 併用群 396 例，化学療法群 397 例）における全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I 併用群で 17.08［14.95，20.07］ヵ月，化学療法群で 14.88［12.71，16.72］ヵ月であり，N+I 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.79［97.72%信頼区間：0.65，0.96］，p=0.0066［層別 log-rank 検定］，2019 年 7 月 2 日データカットオフ）。

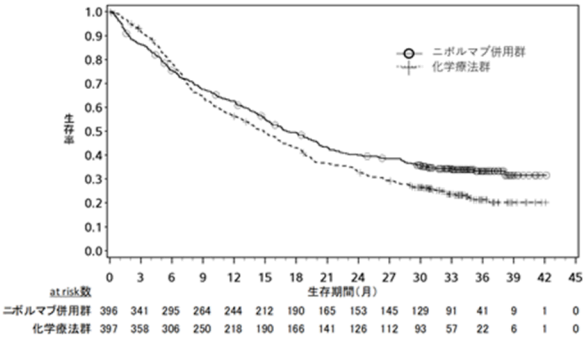


図 6： PD-L1 発現率が 1%以上の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209227 試験）

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 77.2%（302/391 例）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹 18.7%（73/391 例），下痢 17.9%（70/391 例），そう痒症 15.9%（62/391 例），疲労 14.3%（56/391 例），甲状腺機能低下症 13.6%（53/391 例），食欲減退 13.6%（53/391 例），悪心 10.7%（42/391 例）であった。

検定対象とされなかった PD-L1 発現率が 1%未満の患者（N+I 併用群 187 例，化学療法群 186 例）における全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I 併用群で 17.15［12.85，22.05］ヵ月，化学療法群で 12.19［9.17，14.32］ヵ月であり，ハザード比 0.62［95%信頼区間：0.48，0.78］であった（2019 年 7 月 2 日データカットオフ）。

*10：本剤 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 3mg/kg を同日に 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。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 75.7%（140/185 例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢 15.1%（28/185 例），疲労 14.6%（27/185 例），発疹 13.5%（25/185 例），食欲減退 12.4%（23/185 例），無力症 11.4%（21/185 例），ALT 増加 11.4%（21/185 例），リパーゼ増加 11.4%（21/185 例），そう痒症 10.8%（20/185 例），AST 増

加 10.8%（20/185 例），甲状腺機能低下症 10.3%（19/185 例）であった。［5.11，7.5 参照］

17.1.8 国際共同第 3 相試験（CA2099LA 試験）

化学療法未治療の *EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 719 例（日本人患者 50 例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用（N+I+C 併用）*11 群 361 例，プラチナ製剤を含む化学療法群 358 例）を対象に，化学療法を対照として，N+I+C 併用群の有効性及び安全性を検討した[10]。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+C 併用群で 14.13［13.24，16.16］ヵ月，化学療法群で 10.74［9.46，12.45］ヵ月であり，N+I+C 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.69［96.71%信頼区間：0.55，0.87］，p=0.0006［層別 log-rank 検定］，2019 年 10 月 3 日データカットオフ）。

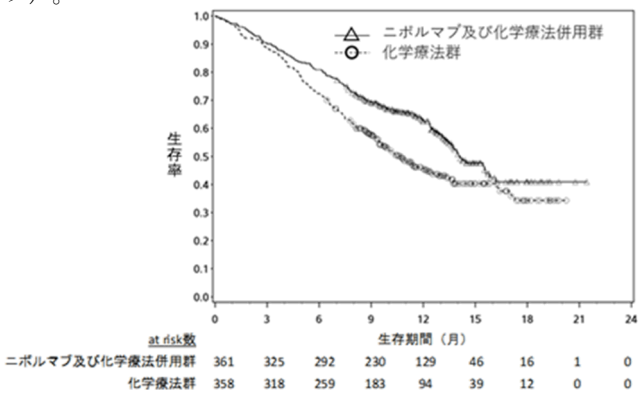


図 7：　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA2099LA 試験）

*11：扁平上皮癌に対しては，本剤 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg を 3 週間間隔，パクリタキセル 1 回 200mg/m^2，カルボプラチン 1 回 AUC6（mg/mL・min）を 3 週間間隔で 2 サイクル点滴静注した後，本剤 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔及びニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注した。非扁平上皮癌に対しては，本剤 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg を 3 週間間隔，ペメトレキセド 1 回 500mg/m^2，シスプラチン 1 回 75mg/m^2 又はカルボプラチン 1 回 AUC5 若しくは 6（mg/mL・min）を 3 週間間隔で 2 サイクル点滴静注した後，本剤 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔及びニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg を 3 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。また，化学療法はニボルマブ（遺伝子組換え）又は本剤（本剤の投与を予定している場合）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。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）とプラチナ製剤を含む化学療法と併用投与された 89.9%（322/358 例）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心 26.3%（94/358 例），貧血 22.3%（80/358 例），下痢 20.4%（73/358 例），無力症 20.4%（73/358 例），そう痒症 18.4%（66/358 例），発疹 17.9%（64/358 例），疲労 16.5%（59/358 例），食欲減退 15.6%（56/358 例），甲状腺機能低下症 14.5%（52/358 例），嘔吐 13.1%（47/358 例）であった。［5.11，7.5 参照］

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

17.1.9 国際共同第 3 相試験（CA209743 試験）

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫 605 例（日本人患者 60 例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*12 群 303 例，化学療法群 302 例）を対象に，ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）併用療法を対照として，N+I 併用群の有効性及び安全性を検討した[11]。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］の中間解析結果は，N+I 併用群で 18.07［16.82，21.45］ヵ月，化学療法群で 14.09［12.45，16.23］ヵ月であり，N+I 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.74［96.6%信頼区間：0.60，0.91］，p=0.002［層別 log-rank 検定］，2020 年 3 月 25 日データカットオフ）。

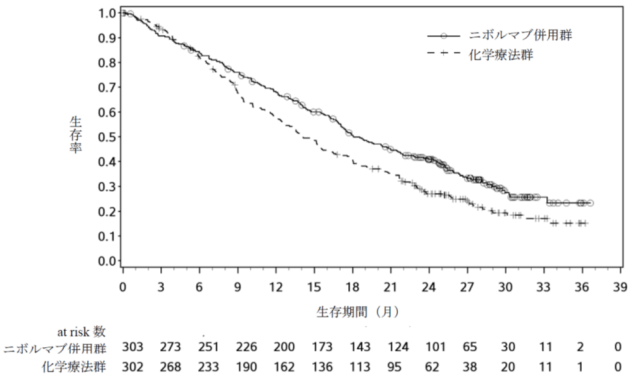


図 8：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209743 試験）

*12：本剤 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔，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。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 80.0%（240/300 例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢 20.7%（62/300 例），そう痒症 16.3%（49/300 例），発疹 14.3%（43/300 例），疲労 13.7%（41/300 例），甲状腺機能低下症 10.7%（32/300 例）及び悪心 10.0%（30/300 例）であった。

18.　薬効薬理

18.1　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。

19.　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。

20.　取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21.　承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。

22. 包装

10mL［1バイアル］

23. 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（2015年7月3日承認，CTD 2.4.4.5）
2) 社内資料：海外第1相臨床試験（MDX010-15）（2015年7月3日承認，CTD 2.7.6.2）
3) 社内資料：国内第2相臨床試験（CA184396）（2015年7月3日承認，CTD 2.7.6.11）
4) Hodi FS, et al.：N.Engl.J.Med., 2010；363(8)：711-723
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., 2018；378：1277-1290（CA209214）
8) Overman M.J. et al.：J.Clin.Oncol., 2018；36：773-779（CA209142）
9) 社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA209227）
10) 社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA2099LA）
11) 社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA209743）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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）0120-093-507

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 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

®：登録商標

1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	イピリムマブは、ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。イピリムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イピリムマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（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。
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合　：Figure 1-1 参照 糖鎖構造　：Figure 1-2 参照
効能・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 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
用法・用量	1. 根治切除不能な悪性黒色腫 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。 2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 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。 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 6 週間間隔で点滴静注する。
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	ヤーボイ点滴静注液 50 mg 有効成分：イピリムマブ（遺伝子組換え）、含有量：50.0 mg
毒性	単回投与毒性 [a] 概略の致死量 (mg/kg)：静脈内 サル　♂♀：> 30 mg/kg

反復投与毒性

動物種	投与期間、投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見
サル	2 週間（q3d × 3）、静脈内	3、10、30	30	30 mg/kg：白血球数・総蛋白質増加、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少
サル	1 ヵ月間（qw × 4）、静脈内	10	10	なし
サル	3 ヵ月間（79 日間）（qw × 10）、静脈内	0.1、1、10	10	なし
サル	6 ヵ月間（q4w × 5）、静脈内	10	10	10 mg/kg：甲状腺・精巣重量の減少

[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。
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＞

根治切除不能な黒性黒色腫

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。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

根治切除不能な黒性黒色腫

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。 **がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌** 海外第 2 相試験（CA209142 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 73.1%（87/119 例）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 21.8%（26/119 例）、疲労 17.6%（21/119 例）、そう痒症 16.8%（20/119 例）、発熱 15.1%（18/119 例）、AST 増加 14.3%（17/119 例）、甲状腺機能低下症 13.4%（16/119 例）、悪心 12.6%（15/119 例）、ALT 増加 11.8%（14/119 例）、甲状腺機能亢進症 10.9%（13/119 例）及び発疹 10.9%（13/119 例）であった。 **切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌** 国際共同第 3 相試験（CA209227 試験）の PD-L1 発現率が 1%以上の患者において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 77.2%（302/391 例）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 18.7%（73/391 例）、下痢 17.9%（70/391 例）、そう痒症 15.9%（62/391 例）、疲労 14.3%（56/391 例）、甲状腺機能低下症 13.6%（53/391 例）、食欲減退 13.6%（53/391 例）、悪心 10.7%（42/391 例）であった。PD-L1 発現率が 1%未満の患者において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 75.7%（140/185 例）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 15.1%（28/185 例）、疲労 14.6%（27/185 例）、発疹 13.5%（25/185 例）、食欲減退 12.4%（23/185 例）、無力症 11.4%（21/185 例）、ALT 増加 11.4%（21/185 例）、リパーゼ増加 11.4%（21/185 例）、そう痒症 10.8%（20/185 例）、AST 増加 10.8%（20/185 例）、甲状腺機能低下症 10.3%（19/185 例）であった。

	国際共同第 3 相試験（CA2099LA 試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）とプラチナ製剤を含む化学療法と併用投与された 89.9%（322/358 例）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 26.3%（94/358 例）、貧血 22.3%（80/358 例）、下痢 20.4%（73/358 例）、無力症 20.4%（73/358 例）、そう痒症 18.4%（66/358 例）、発疹 17.9%（64/358 例）、疲労 16.5%（59/358 例）、食欲減退 15.6%（56/358 例）、甲状腺機能低下症 14.5%（52/358 例）、嘔吐 13.1%（47/358 例）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

（変更）

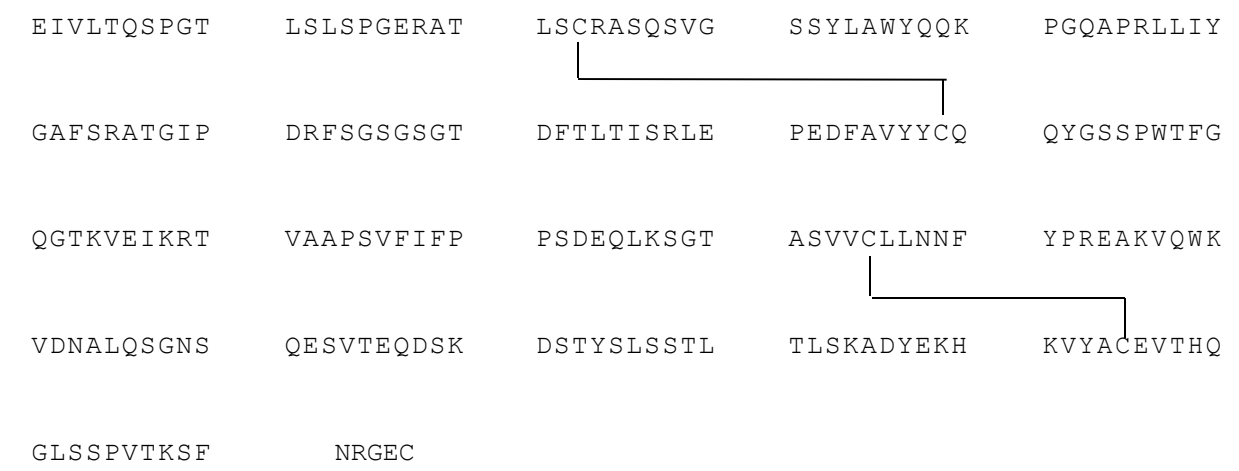
化学名・別名	
構造式	
効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
用法・用量	1. 根治切除不能な悪性黒色腫 通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。 2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 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。 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 6 週間間隔で点滴静注する。 4. 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 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 6 週間間隔で点滴静注する。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒性	

副作用	（略） ＜~~ニボルマブ（遺伝子組換え）~~併用投与での成績＞ （略） **切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫** 国際共同第 3 相試験（CA209743 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 80.0%（240/300 例）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 20.7%（62/300 例）、そう痒症 16.3%（49/300 例）、発疹 14.3%（43/300 例）、疲労 13.7%（41/300 例）、甲状腺機能低下症 10.7%（32/300 例）及び悪心 10.0%（30/300 例）であった。
会社	

（取消線：削除、下線：追加）

Figure 1-1: アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖



H 鎖



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

Figure 1-2: 糖鎖構造

主な糖鎖の推定構造

N298

