

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input checked="" type="checkbox"/> 個人	
優先順位	1位 (全2件要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	Ipilimumab (INN)
	販売名	YERVOY
	会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
	国内関連学会	日本臨床腫瘍学会 日本皮膚悪性腫瘍学会 日本皮膚外科学会 (選定理由) 悪性黒色腫の早期治療開発の必要性について共通の認識を有するため
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	悪性黒色腫
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	3mg/kg、3週間隔投与
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 悪性黒色腫はメラノサイト系細胞の癌化によって生じる非常に悪性度の高い腫瘍である。国立がん研究センター中央病院の最近の調査結果(2002年-2007年)によると、悪性黒色腫は過去20年間で約4倍に増えており、年間約1200人が新たに診断されていると推定できる。また、厚生労働省の人口動態統計によれば、本邦の皮膚の悪性新生物死亡数は年間1400人¹⁾でその約半数である700人が悪性黒色腫により死亡している。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) 皮膚悪性腫瘍ガイドライン(2007年版)²⁾によれば、本邦における進行期悪性黒色腫に対する化学療法の基準は、ダカルバジン(以下、DTIC)単独療法であるとされており、シスプラチン、塩酸ニムスチン(ACNU)、タモキシフェン(TAM)等にDTICを併用する多剤併用療法も実臨床では実施されてはいるものの、DTIC単独療法に比べて生存期間を延長した成績はなく、二次治療として実施されているのが現状である。 このような状況の中、治療歴を有する進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外第3相比較試験において、ipilimumab 3mg/kg単独療法群は、gp100ペプチドワクチン単独療法群に比べ、有意に生存期間を延長した³⁾。 また、ipilimumabは、未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外第3相比較試験において、本剤10mg/kgとダカルバジン(以下、DTIC)の併用療法群は、DTIC単独療法群に比べ、有意に生存期間を延長し、本剤10mgのDTICに対する上乗せ効果が示された。⁴⁾ なお、本剤は、米国で切除不能又は転移性悪性黒色腫の適応で、欧州、オーストラリアをはじめ複数の国々においては治療歴を有する切除不能又は転移性進行期悪性黒色腫の適応で3mg/kgの用量にて2011年に承認されている。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州						
	[欧米等 6 か国での承認内容]						
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所の下線)						
	米国 ⁵	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>YERVOY (Bristol-Myers Squibb Company)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>切除不能又は転移性悪性黒色腫</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td> 推奨用量 YERVOY 3mg/kg を 90 分かけて点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1 クールとして 4 クール繰り返す。 用量調節 <ul style="list-style-type: none"> ● 中等度の免疫介在性の副作用または内分泌障害の症状がみられる場合は、本剤による治療を休薬すること。完全又は部分的に副作用 (Grade 0-1) が回復した患者及びプレドニゾン 7.5mg/日相当以下を投与している患者は、全 4 回の投与又は初回投与から 16 週まで、3 週間隔で 3mg/kg の投与を再開する。 ● 下記の場合は、本剤の投与を中止すること。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 継続する中等度の副作用又はコルチコステロイドの投与量をプレドニゾン 7.5mg/日相当まで減量できない場合 ➢ 初回投与から 16 週以内に全治療コースを完了できない場合 ➢ 下記を含む重度又は致命的な副作用 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 腹痛、発熱、腸閉塞または腹膜症状；排便回数の増加 (ベースラインより 7 回以上増加)、便失禁、24 時間以上静脈からの水分補給が必要な場合、消化管出血及び胃腸穿孔、を伴う大腸炎 ➢ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 又はアラニン トランスフェラーゼ (ALT) が正常上限値より 5 倍以上又は総ビリルビンが正常上限値の 3 倍以上 </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	YERVOY (Bristol-Myers Squibb Company)	効能・効果	切除不能又は転移性悪性黒色腫	用法・用量
販売名 (企業名)	YERVOY (Bristol-Myers Squibb Company)						
効能・効果	切除不能又は転移性悪性黒色腫						
用法・用量	推奨用量 YERVOY 3mg/kg を 90 分かけて点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1 クールとして 4 クール繰り返す。 用量調節 <ul style="list-style-type: none"> ● 中等度の免疫介在性の副作用または内分泌障害の症状がみられる場合は、本剤による治療を休薬すること。完全又は部分的に副作用 (Grade 0-1) が回復した患者及びプレドニゾン 7.5mg/日相当以下を投与している患者は、全 4 回の投与又は初回投与から 16 週まで、3 週間隔で 3mg/kg の投与を再開する。 ● 下記の場合は、本剤の投与を中止すること。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 継続する中等度の副作用又はコルチコステロイドの投与量をプレドニゾン 7.5mg/日相当まで減量できない場合 ➢ 初回投与から 16 週以内に全治療コースを完了できない場合 ➢ 下記を含む重度又は致命的な副作用 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 腹痛、発熱、腸閉塞または腹膜症状；排便回数の増加 (ベースラインより 7 回以上増加)、便失禁、24 時間以上静脈からの水分補給が必要な場合、消化管出血及び胃腸穿孔、を伴う大腸炎 ➢ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 又はアラニン トランスフェラーゼ (ALT) が正常上限値より 5 倍以上又は総ビリルビンが正常上限値の 3 倍以上 						

			<ul style="list-style-type: none"> ➤ ステイブンス-ジョンソン症候群、中毒性表皮剥離症又は全層皮膚潰瘍を伴う発疹又は壊死性、水疱性、又は出血性発疹 ➤ 重度の運動又は感覚神経障害、ギラン・バレー症候群又は重症筋無力症 ➤ 臓器系を含む重度の免疫介在性副作用（例、腎炎、肺炎、膵炎、非感染性心筋炎） ➤ 局所的免疫抑制療法に反応しない免疫介在性の眼疾患
		備考	腸炎、皮膚炎、神経障害、内分泌障害の徴候及び症状を評価すること。また、肝機能検査及び甲状腺機能検査を含む臨床検査をベースラインと各投与前に実施すること。
英国 ⁶	販売名（企業名）	YERVOY (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG)	
	効能・効果	治療歴を有する進行期（切除不能又は転移性）悪性黒色腫	
	用法・用量	<p>癌治療の専門医が本治療の実施及び管理すること。</p> <p><i>成人</i></p> <p>本剤 3mg/kg を 90 分かけて点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1クールとして 4クール繰り返す。新規病変又は既存病変の増大がみられても、忍容性が認められる場合は、導入療法（全 4クール）を完了すること。腫瘍評価は導入療法終了後に実施すること。</p> <p>肝機能検査及び甲状腺機能検査を含む臨床検査をベースラインと各投与前に実施すること。さらに、本剤による治療中、下痢及び大腸炎を含む免疫関連の副作用の徴候又は症状を評価すること。</p> <p><i>治療の中止又は休薬</i></p> <p>免疫関連の副作用を管理するため、本剤の休薬もしくは中止を考慮すること。また、全身の高用量コルチコステロイド投与または場</p>	

			<p>合によっては、他の免疫抑制剤治療の追加を考慮すること。</p> <p>減量は推奨しない。副作用のため投与できなかった場合は、そのクールは休薬すること。</p> <p>表 1A と 1B に治療中止又は休薬のガイドラインは記載する。</p> <table border="1" data-bbox="774 562 1369 2009"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="774 562 1369 613">表 1A YERVOY 治療を中止するとき</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="774 613 1369 797">下記の副作用が見られる場合は、本剤の治療を中止すること。また、免疫に関連することが明らかもしくは疑われる場合には、全身の高用量コルチコステロイド治療も考慮すること。</td> </tr> <tr> <th data-bbox="774 797 1062 893">重度もしくは致死的な副作用</th> <th data-bbox="1062 797 1369 893">NCI-CTCAE v3 Grade^a</th> </tr> <tr> <td data-bbox="774 893 1062 1173">胃腸： 重度な症状（腹痛、重度な下痢または排便回数の著しい変化、血便、消化管出血、胃腸穿孔）</td> <td data-bbox="1062 893 1369 1173">● Grade 3 または 4 の下痢又は大腸炎</td> </tr> <tr> <td data-bbox="774 1173 1062 1547">肝臓： アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) または総ビリルビンの重度な上昇または肝毒性</td> <td data-bbox="1062 1173 1369 1547">● AST または ALT > 8 x ULN または ● 総ビリルビン > 5 x ULN</td> </tr> <tr> <td data-bbox="774 1547 1062 2009">皮膚： 致死的な皮膚発疹（ステーブンス-ジョンソン症候群または中毒性表皮剥離症を含む）または日常生活に影響するもしくは治療を要する広範にわたる重度な掻痒</td> <td data-bbox="1062 1547 1369 2009">● Grade 4 の発疹または Grade 3 の掻痒</td> </tr> </tbody> </table>	表 1A YERVOY 治療を中止するとき		下記の副作用が見られる場合は、本剤の治療を中止すること。また、免疫に関連することが明らかもしくは疑われる場合には、全身の高用量コルチコステロイド治療も考慮すること。		重度もしくは致死的な副作用	NCI-CTCAE v3 Grade ^a	胃腸： 重度な症状（腹痛、重度な下痢または排便回数の著しい変化、血便、消化管出血、胃腸穿孔）	● Grade 3 または 4 の下痢又は大腸炎	肝臓： アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) または総ビリルビンの重度な上昇または肝毒性	● AST または ALT > 8 x ULN または ● 総ビリルビン > 5 x ULN	皮膚： 致死的な皮膚発疹（ステーブンス-ジョンソン症候群または中毒性表皮剥離症を含む）または日常生活に影響するもしくは治療を要する広範にわたる重度な掻痒	● Grade 4 の発疹または Grade 3 の掻痒
表 1A YERVOY 治療を中止するとき															
下記の副作用が見られる場合は、本剤の治療を中止すること。また、免疫に関連することが明らかもしくは疑われる場合には、全身の高用量コルチコステロイド治療も考慮すること。															
重度もしくは致死的な副作用	NCI-CTCAE v3 Grade ^a														
胃腸： 重度な症状（腹痛、重度な下痢または排便回数の著しい変化、血便、消化管出血、胃腸穿孔）	● Grade 3 または 4 の下痢又は大腸炎														
肝臓： アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) または総ビリルビンの重度な上昇または肝毒性	● AST または ALT > 8 x ULN または ● 総ビリルビン > 5 x ULN														
皮膚： 致死的な皮膚発疹（ステーブンス-ジョンソン症候群または中毒性表皮剥離症を含む）または日常生活に影響するもしくは治療を要する広範にわたる重度な掻痒	● Grade 4 の発疹または Grade 3 の掻痒														

			<p>神経： 新規または重度な運動もしくは感覚神経障害の悪化</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Grade 3 または 4 の運動もしくは感覚神経障害
			<p>その他臓器^b： (例、腎炎、肺炎、膵炎、非感染性心筋炎)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Grade 3 以上の免疫関連有害事象^c ● Grade 2 以上の局所的免疫抑制治療に効果がみられない免疫関連の眼疾患
<p>a 毒性の Grade は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 (NCI-CTCAE v3)に基づく</p> <p>b 免疫関連が明らかもしくは疑われる他の副作用は、CTCAE に基づいて評価される。重症度により、本剤治療を中止するか決定する。</p> <p>c ホルモン補充療法で管理可能な重度 (Grade 3 または 4) の内分泌障害は、本剤の治療を継続できる。</p>				
<p>表 1B YERVOY を休薬するとき</p>				
<p>下記の免疫関連の副作用が見られる場合は、本剤を休薬すること^a。</p>				
<p>軽度から中等度の副作用</p>			<p>対応</p>	
<p>胃腸： 治療に効果が見られないまたは 5-7 日継続するまたは再発する 中等度の下痢または大腸炎</p>			<p>1. 副作用が Grade1 または 0 (またはベアスライン値) になるまで休薬すること。</p> <p>2. 次回投与までに改善が見られた場合、次回から投与を再開すること。</p>	
<p>肝臓： トランスアミラーゼの中等度の上昇 (AST または ALT > 5 から ≤ 8 x ULN) または総ビリルビン (>3 から ≤ 5 x ULN)</p>			<p>3. 次回投与までに改善が見られない場合、改善するまで休薬し、その後投与を再開すること。</p>	
<p>皮膚： 中等度から重度</p>			<p>4. Grade1 または 0 への改善もしくはベ</p>	

		<p>(Grade 3)^bの発疹または病因にかかわらず広範囲/激しい掻痒</p> <p>内分泌： 重度の内分泌腺副作用（例、ホルモン補充療法または高用量の免疫抑制剤にて効果がみられない下垂体炎及び甲状腺炎）</p> <p>神経： 中等度（Grade 2）^bの原因不明の運動神経障害、筋低下、または感覚神経障害（4日以上継続）</p> <p>その他中等度の副作用^c</p> <p>a YERVOYの減量は推奨しない。副作用のため投与できなかった場合は、そのクールは休薬すること。</p> <p>b 毒性のGradeは、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 (NCI-CTCAE 3v)に基づく。</p> <p>c 免疫関連の他臓器の副作用は、CTCAEに基づいて評価される。重症度により、本剤を休薬するか決定する。</p>	<p>ースライン値まで戻らない場合は、治療を中止すること。</p>
	備考	<p>肝機能検査及び甲状腺機能検査を含む臨床検査をベースラインと各投与前に実施すること。さらに、本剤による治療中、下痢及び大腸炎を含む免疫関連の副作用の徴候又は症状を評価すること。</p>	
独国	販売名（企業名）	YERVOY (Bristol-Myers Squibb)	
	効能・効果	英国と同様	
	用法・用量	英国と同様	
	備考	英国と同様	
仏国	販売名（企業名）	YERVOY (Bristol-Myers Squibb)	
	効能・効果	英国と同様	

		用法・用量	英国と同様
		備考	英国と同様
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国 7	販売名（企業名）	YERVOY (Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd)
		効能・効果	既治療で効果のなかった場合または初回治療に不耐容の切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する単独治療
		用法・用量	<p>癌治療の専門医が本治療の実施及び管理すること。</p> <p>成人</p> <p>Ipilimumab 導入療法として、3mg/kg を90分かけて点滴静注し、3週間休薬する。これを1クールとして4クール繰り返す。新規病変又は既存病変の増大がみられても、忍容性が認められる場合は、導入療法（全4クール）を完了すること。腫瘍評価は導入療法終了後に実施すること。</p> <p>完全奏効（CR）または部分奏効（PR）の後の疾患の進行（PD）または最初の腫瘍評価から3カ月以上継続する疾患の安定（SD）後にPDがみられた患者においては、本剤による追加治療（4クールの再導入投与）を考慮すること。再導入投与の推奨用量は本剤の3mg/kg を90分かけて点滴静注し、3週間休薬する。これを1クールとして4クール繰り返す。新規病変又は既存病変の増大がみられても、忍容性が認められる場合は、導入療法（全4クール）を完了すること。</p> <p>本剤の投与開始前及び治療中に、肝機能検査及び下痢及び大腸炎を含む免疫関連の有害事象の徴候又は症状を評価すること。</p> <p>治療の中止又は休薬</p>

			<p>免疫関連の副作用を管理するため、本剤の休薬もしくは中止を考慮すること。また、全身の高用量コルチコステロイド投与または他の免疫抑制剤治療を考慮すること。</p> <p>減量または延期は推奨しない。免疫関連の有害事象のため投与できなかった場合は、そのクールは休薬すること。</p> <p>表5と6に治療中止又は休薬のガイドラインを記載する。</p> <table border="1" data-bbox="774 701 1369 2009"> <tr> <th colspan="2" data-bbox="774 701 1369 752">表5 YERVOY 治療を中止するとき</th> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="774 752 1369 891">下記の免疫関連の有害事象が見られる場合は、本剤の治療を中止すること。また、全身の高用量コルチコステロイド治療も考慮すること。</td> </tr> <tr> <th data-bbox="774 891 1053 943">重度な毒性</th> <th data-bbox="1053 891 1369 943">NCI-CTCAE v3 Grade^a</th> </tr> <tr> <td data-bbox="774 943 1053 1312"> <p>胃腸： 免疫関連であることが明らかもしくは疑われる重度な症状（腹痛、重度な下痢または排便回数の著しい変化、血便、消化管出血、胃腸穿孔）</p> </td> <td data-bbox="1053 943 1369 1312"> <ul style="list-style-type: none"> ● Grade 3 または 4 の下痢又は大腸炎 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="774 1312 1053 1641"> <p>肝臓： 免疫関連であることが明らかもしくは疑われるAST、ALTまたは総ビリルビンの重度な上昇または肝毒性</p> </td> <td data-bbox="1053 1312 1369 1641"> <ul style="list-style-type: none"> ● AST または ALT > 8 x ULN または ● 総ビリルビン > 5 x ULN </td> </tr> <tr> <td data-bbox="774 1641 1053 2009"> <p>皮膚： 致死的な皮膚発疹（スティーブンス-ジョンソン症候群または中毒性表皮剥離症を含む）または日常生活に影響するもしくは治療を要する広範囲</p> </td> <td data-bbox="1053 1641 1369 2009"> <ul style="list-style-type: none"> ● Grade 4 の発疹または Grade 3 の掻痒 </td> </tr> </table>	表5 YERVOY 治療を中止するとき		下記の免疫関連の有害事象が見られる場合は、本剤の治療を中止すること。また、全身の高用量コルチコステロイド治療も考慮すること。		重度な毒性	NCI-CTCAE v3 Grade ^a	<p>胃腸： 免疫関連であることが明らかもしくは疑われる重度な症状（腹痛、重度な下痢または排便回数の著しい変化、血便、消化管出血、胃腸穿孔）</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Grade 3 または 4 の下痢又は大腸炎 	<p>肝臓： 免疫関連であることが明らかもしくは疑われるAST、ALTまたは総ビリルビンの重度な上昇または肝毒性</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● AST または ALT > 8 x ULN または ● 総ビリルビン > 5 x ULN 	<p>皮膚： 致死的な皮膚発疹（スティーブンス-ジョンソン症候群または中毒性表皮剥離症を含む）または日常生活に影響するもしくは治療を要する広範囲</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Grade 4 の発疹または Grade 3 の掻痒
表5 YERVOY 治療を中止するとき															
下記の免疫関連の有害事象が見られる場合は、本剤の治療を中止すること。また、全身の高用量コルチコステロイド治療も考慮すること。															
重度な毒性	NCI-CTCAE v3 Grade ^a														
<p>胃腸： 免疫関連であることが明らかもしくは疑われる重度な症状（腹痛、重度な下痢または排便回数の著しい変化、血便、消化管出血、胃腸穿孔）</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Grade 3 または 4 の下痢又は大腸炎 														
<p>肝臓： 免疫関連であることが明らかもしくは疑われるAST、ALTまたは総ビリルビンの重度な上昇または肝毒性</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● AST または ALT > 8 x ULN または ● 総ビリルビン > 5 x ULN 														
<p>皮膚： 致死的な皮膚発疹（スティーブンス-ジョンソン症候群または中毒性表皮剥離症を含む）または日常生活に影響するもしくは治療を要する広範囲</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Grade 4 の発疹または Grade 3 の掻痒 														

			の搔痒							
			神経： 新規または重度な運動もしくは感覚神経障害の悪化	● Grade 3 または 4 の運動もしくは感覚神経障害						
			その他臓器 ^b ： (例、腎炎、肺炎、膵炎、非感染性心筋炎)	● Grade 3 以上の免疫関連有害事象 ^c ● Grade 2 以上の局所的治療に効果がみられない免疫関連の眼疾患						
		<p>a 毒性の Grade は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 (NCI-CTCAE v3) に基づく</p> <p>b 免疫関連の炎症性の事象は、CTCAE に基づいて評価される。重症度により、本剤治療を中止するか決定する。</p> <p>c ホルモン補充療法で管理可能な重度 (Grade 3 または 4) の内分泌障害は、本剤の治療を継続できる。</p>								
		<p>表 6 YERVOY を休薬するとき</p> <p>下記の免疫関連の有害事象が見られる場合は、本剤を休薬すること^a。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>軽度から中等度の副作用</th> <th>Action</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>胃腸： 免疫関連であることが明らかもしくは疑われる下痢や大腸炎等の中等度の症状。治療に効果が見られない (症状が 5-7 日継続する場合を含む) または再発する軽度から中等度 (Grade 1 または 2)^b の症状</p> </td> <td> <p>1. 毒性が Grade 1 または 0 (またはベースライン値) になるまで休薬すること。</p> <p>2. 次回投与までに改善が見られた場合、次回から投与を再開すること。</p> <p>3. 次回投与までに改善が見られない場合、改善するまで休薬し、その後投与を再開すること。</p> </td> </tr> <tr> <td> <p>肝臓： 免疫関連であること</p> </td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			軽度から中等度の副作用	Action	<p>胃腸： 免疫関連であることが明らかもしくは疑われる下痢や大腸炎等の中等度の症状。治療に効果が見られない (症状が 5-7 日継続する場合を含む) または再発する軽度から中等度 (Grade 1 または 2)^b の症状</p>	<p>1. 毒性が Grade 1 または 0 (またはベースライン値) になるまで休薬すること。</p> <p>2. 次回投与までに改善が見られた場合、次回から投与を再開すること。</p> <p>3. 次回投与までに改善が見られない場合、改善するまで休薬し、その後投与を再開すること。</p>	<p>肝臓： 免疫関連であること</p>	
軽度から中等度の副作用	Action									
<p>胃腸： 免疫関連であることが明らかもしくは疑われる下痢や大腸炎等の中等度の症状。治療に効果が見られない (症状が 5-7 日継続する場合を含む) または再発する軽度から中等度 (Grade 1 または 2)^b の症状</p>	<p>1. 毒性が Grade 1 または 0 (またはベースライン値) になるまで休薬すること。</p> <p>2. 次回投与までに改善が見られた場合、次回から投与を再開すること。</p> <p>3. 次回投与までに改善が見られない場合、改善するまで休薬し、その後投与を再開すること。</p>									
<p>肝臓： 免疫関連であること</p>										

			<p>が明らかもしくは疑われるトランスアミラーゼの中等度の上昇(AST またはALT > 5 から ≤ 8 x ULN)または総ビリルビン (>3 から ≤ 5 x ULN)</p> <p>皮膚： 中等度から重度 (Grade 3)^b 発疹または病因にかかわらず広範囲/激しい掻痒</p> <p>内分泌： 重度の内分泌腺炎症 (例、ホルモン補充療法または高用量の免疫抑制剤にて管理できない下垂体炎及び甲状腺炎)</p> <p>神経： 原因不明の中等度 (Grade 2)^b の運動神経障害、筋低下、または感覚神経障害 (4 日以上継続)</p> <p>その他中等度の副作用^c</p>	<p>4. Grade1 または 0 への改善もしくはベースライン値まで戻らない場合は、治療を中止すること。</p>
		備考	<p>本剤の投与開始前及び治療中に、肝機能検査及び下痢及び大腸炎を含む免疫関連の有害</p>	

a YERVOY の減量もしくは延期は推奨しない。毒性のため投与できなかった場合は、そのクールは休薬すること。

b 毒性の Grade は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 (NCI-CTCAE v3) に基づく。

c 免疫関連の他の炎症事象は、CTCAE に基づいて評価される。重症度により、本剤を休薬するか決定する。

			事象の徴候又は症状を評価すること。	
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	[欧米等6か国での標準的使用内容]			
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
	英国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
	独国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		

	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	

		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 国内外の公表文献について、以下の条件で検索を実施した。

<PubMed>（検索実施日：2011年9月13日）

(ipilimumab AND melanoma)

134件

<EMBASE>（検索実施日：2011年9月13日）

(ipilimumab AND melanoma)

567件

<iyaku search>（検索実施日：2011年9月13日）

(ipilimumab)

17件

上記の検索方法により検出された報告のうち、海外で実施されたランダム化二重盲検比較第3相試験の2試験を選択した。

<海外における臨床試験等>

1) Hodi F.S., O'Day S.J., Urban, et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine* 2010 363:8 (711-723)³

治療歴を有する切除不能の Stage III/IV の切除不能の悪性黒色腫患者のうち HLA-A*0201 陽性患者 676 例を対象とした二重盲検ランダム化比較第3相試験である。3:1:1の割合にて、ipilimumab と gp100 の併用投与群（ipilimumab 3 mg/kg と gp100 ワクチンを3週間毎に4回投与、403例）、ipilimumab 投与群（ipilimumab 3 mg/kg と gp100 ワクチンのプラセボを3週間毎に4回投与、137例）、gp100 投与群（ipilimumab のプラセボと gp100 ワクチンを3週間毎に4回投与、136例）に割り付けられた。

主要評価項目である生存期間の中央値は、ipilimumab と gp100 の併用投与群 10.0 カ月、gp100 投与群 6.4 カ月、ハザード比は 0.68 (p<0.001) であった。ipilimumab 投与群の生存期間の中央値は 10.1 カ月であり、gp100 投与群とのハザード比は 0.66 (p=0.003) であった。Ipilimumab が投与された群において生存期間の差は認められなかった（ハザード比は 1.04、p=0.76）。

Grade 3/4 の免疫に関する有害事象の発現率は ipilimumab が投与された群で 10-15%、gp100 投与群で 3%であった。治験薬に関連する死亡は 14 例認められ、この

うち7例は免疫に関連する有害事象によるものであった。

2) Caroline Robert, Luc Thomas, D. Wolchok, et al: Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma New England Journal of Medicine 2011 364:26 (2517-2526)⁴

未治療の進行期悪性黒色腫患者 502 例に対して、ipilimumab とダカルバジンの併用投与群 (ipilimumab 10 mg/kg は3週間毎に4回投与、ダカルバジン 850 mg/m² は3週間毎に8回投与、250例) とダカルバジン投与群 (ipilimumab のプラセボは3週間毎に4回投与、ダカルバジン 850 mg/m² は3週間毎に8回投与、252例) を比較した二重盲検ランダム化比較第3相試験である。

主要評価項目である生存期間の中央値は、ipilimumab とダカルバジンの併用投与群 11.2 カ月、ダカルバジン投与群 9.1 カ月、ハザード比は 0.72 (p<0.001) であった。1 年生存率、2 年生存率及び3 年生存率はそれぞれ 47.3% vs 36.3%、28.5% vs 17.9%、20.8% vs 12.2%と、ダカルバジン投与群と比べ ipilimumab とダカルバジンの併用投与群はいずれも生存率が高かった。

Grade 3/4の有害事象の発現率はipilimumabとダカルバジンの併用投与群で56.3%、ダカルバジン投与群で27.5%であった(P<0.001)。ipilimumabとダカルバジンの併用投与群において、治験薬に関連する死亡及び消化管穿孔は認められなかった。

<日本における臨床試験等>

日本においては、悪性黒色種を適応とした ipilimumab の臨床試験に関する公表文献は検出されなかった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

<PubMed> (検索実施日: 2011 年 9 月 13 日)

(ipilimumab AND review)

54 件

上記検索法により検出された報告のうち、最新の報告を以下に示す。

1) **Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an Anti-CTLA-4 Antibody for Metastatic Melanoma Clin Cancer Res. 2011 Sep 7.**⁸

<Abstract>

米国食品医薬品局は、ヒト細胞傷害性 T 細胞抗原 4 (CTLA-4) に結合する完全ヒト型モノクローナル抗体である ipilimumab を転移性悪性黒色種の適応にて近年、承認した。開発前期及び後期臨床試験にて本剤は一貫して悪性黒色腫に対して有効性を示した。例えば、既治療の悪性黒色腫患者を対象としたランダム化第3相試験において、ipilimumab はペプチドワクチンと併用しても併用しなくても生存期間を延長した (生存期間の中央値は、ipilimumab のみで 10.1 カ月、ipilimumab とワクチンの併用した場合は 10.0 カ月、ワクチンのみで 6.4 カ月、ハザード比 0.68)。免疫系に関

連した重篤な有害事象（Grade 3-5）は10-15%発現した。Ipilimumabは明らかな生存期間の延長を示す一方で、慎重なモニタリングを行い免疫抑制剤投与が必要となる場合もある。以下、FDAに承認された ipilimumab の作用機序、非臨床試験成績及び臨床試験成績について解説する。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) De vita VT, Hellman S, and Rosenberg SA. Cancer principles & Practice of Oncology 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 1934-1944, 2008⁹

切除不能な Stage IV の悪性黒色腫に対する開発中の免疫療法の一つとして、抗 CTLA-4 抗体が挙げられており、2008年出版当時に進行中であった臨床試験において ipilimumab の悪性黒色腫へ対する有効性が認められていることが記載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 改定第2版 2009年¹⁰

悪性黒色腫の薬物療法、免疫療法について下記のような記載がある。

悪性黒色腫に使われる代表的な抗がん薬は DTIC(dacarbazine)である。1970年代にはすでに悪性黒色腫の治療薬として使われていた古い薬剤で、DTIC 単剤（850～1,000mg/m²）での奏効率は20%程度、完全奏効率は5%未満である。今まで多くの他剤併用薬物療法が考案されたが、DTIC 単剤との第3相試験によってどの方法も survival benefit は認められなかった。

また、悪性黒色腫は、古くから免疫療法の主要なターゲットとされてきたが、CDDP-vin-blastin-DTIC 併用群に IL-2 と IFN- α を加えても生存期間に有意差は認められなかった。

このような経緯から、現時点でも最も標準的な悪性黒色腫の全身薬物療法は DTIC 850～1,000mg/m² の一回投与である。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN Clinical practice guideline in OncologyTM

Melanoma V1. 2010¹¹では、進行期もしくは転移性悪性黒色腫に対する 1st line及び2nd lineの全身療法として記載されたダカルバジン、高用量インターロイキン2、パクリタキセル等はいずれも category 2Aに分類されている（Category 2A: The recommendation is based on lower level evidence and there is nonuniform NCCN consensus）。

現在検討中のMelanoma V1. 2012（案）¹²では、進行期もしくは転移性悪性黒色腫に対する 1st line及び2nd lineの全身療法として、ipilimumabはcategory 1に分類されている（Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that

the intervention is appropriate)

2) National Cancer Institute (NCI) 2011¹³

Melanoma Treatment (Physician Data Query) では、ステージIVの再発悪性黒色腫に対する治療オプションとして ipilimumab を挙げている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本皮膚悪性腫瘍学会ガイドライン第1版 2007年²

2007年のガイドラインにおいては、ipilimumabに関する記載はなく、現在、ipilimumabの効果をふまえてガイドラインを改訂中である。参考として以下を記載する。

CQ20 遠隔転移巣を有するメラノーマ患者に多剤併用化学療法を行うとダカルバジン単剤よりも生存期間が延長するか

<推奨度：C1～C2>

推奨文：メラノーマに対する多剤併用化学療法で、ダカルバジン(DTIC)単剤を上回る生存期間の延長効果がえられるものは現時点では存在しない。

解説：DTICは進行期メラノーマ患者に対して最も頻用されてきた薬剤であるが、その奏効率は約20%、完全奏効率は5-10%、長期完全奏効率は2%以下であり^{14,15}、満足できるものではない。そのため、これまで様々な多剤併用化学療法が試みられてきた。当初、単独施設での第2相試験で高い奏効率が報告された併用療法もあるが、DTICを対照とするランダム化比較試験(RCT)で生存期間の有意な延長が証明できたものは存在しない。さらに多剤併用療法はDTIC単剤と比べて有害反応が高度なことも問題である。そのため、現時点でもDTIC単剤がメラノーマの化学療法の基準となっている。

これまでRCTにてDTIC単剤と比較検討された多剤併用化学療法としては、cisplatin+vinblastine+DTIC、cisplatin+DTIC+carmustine+tamoxifen、DTIC+IFN- α 、DTIC+tamoxifenなどがある。cisplatin+vinblastine+DTICとDTIC単剤を比較したRCTでは、奏効率はそれぞれ24%対11%だったが、生存期間中央値は6カ月対5カ月で差がなかった¹⁵。cisplatin+DTIC+carmustine+tamoxifenはDartmouth regimenとして初期には50%を超える高い奏効率が報告され、注目されたが、DTIC単剤とのRCTでは、奏効率18%対10%、生存期間中央値7カ月対7カ月で有意差は認められなかった¹⁶。tamoxifenとDTICの併用療法については、DTIC単剤と比較したRCTにて奏効率28%対12%、生存期間中央値48週対29週と有意差がみられたが、その後の追試ではtamoxifenの併用効果は確認できなかった^{17,18}。DTIC+IFN- α については20件のRCT(n=3273)のメタアナリシスがなされており、併用療法はDTIC単剤に比べて奏効率を53%上昇させたが、生存期間には有意差は認められなかった¹⁹。DTIC単剤との比較ではないが、bleomycin,vincristine,lomustine,dacarbazine(BOLD)にIFN- α を併用する群とDTIC+IFN- α 群を比較した試験でも生存期間に有意差は認められなかった²⁰。

cisplatinを中心とする化学療法に引き続いてinterleukin-2とIFN- α を投与する連続的生物化学療法も近年注目された治療法である。奏効率約50%、完全奏効10-20%、2

年を超える完全奏効が 10%みられ、その半数の 5%は完全奏効が 6 年以上持続するという高い効果が報告された¹⁵。しかし、その後実施された RCT では 1 件を除いて interleukin-2 と IFN- α を併用することの効果はみられず、有用性は確立されていない。なお、連続的生物化学療法と DTIC 単剤との RCT は行われていない^{21, 22, 23, 24, 25}。

以上、進行期メラノーマに対して有益な化学療法は現時点では何も存在しない²⁶。今のところ DTIC がメラノーマの標準薬とされているが、その有益性は満足できるものではない。したがって、DTIC に勝る有益性をもつ治療薬の開発が切望される。なお現時点では、DTIC 以外の多剤併用化学療法あるいは生物化学療法は臨床試験の範疇で行われるべきものである。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

- 1) 悪性黒色種に対する臨床試験は実施されていない。
- 2) JAPIC の臨床試験情報データベースによると、非小細胞肺癌患者に対する ipilimumab とパクリタキセル及びカルボプラチンの併用第 1 相臨床試験が実施中である。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

悪性黒色腫は様々な特異的な腫瘍抗原を発現しており、免疫系に認識されやすい悪性腫瘍と言われている。Ipilimumab は遺伝子組み換えヒトモノクローナル抗体であり、細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) を標的としており、悪性黒色腫に対する免疫療法となりうる。治療歴を有する悪性黒色腫患者を対象とした海外第 3 相試験において、ipilimumab は 10 カ月もの全生存期間 (中央値) (対照薬 gp100 は 6 カ月)、さらに 1 年生存率 46%、2 年生存率 24% という成績を示した。その結果、米国では切除不能または転移性悪性黒色腫で承認され、欧州、オーストラリアをはじめとする複数の国々で治療歴を有する切除不能または転移性悪性黒色腫で 2011 年に承認された。本剤が、アンメットメディカルニーズの極めて高い悪性黒色腫の治療としての位置づけを示せたことは、本邦の現状を踏まえても注目に値すると考える。

以上のことから、今回要望した効能・効果は妥当であると考えます。

<要望用法・用量について>

現在、ipilimumab の海外で承認されている用法・用量は「3 mg/kg を 90 分かけて点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1 クールとして 4 クール繰り返す」であり、これは上述した治療歴を有する進行期悪性黒色腫を対象とした第 3 相試験の用法・用量と同様である。この用法・用量は、これまで実施されてきた ipilimumab の第 1 相、第

2 相臨床試験において、効果及び安全性を評価しながら決定されたものであり、第3相試験でも十分な効果と安全性を示したことに基づいて海外で承認されていることから、同様の用法・用量で要望することは妥当であると考えます。

<臨床的位置づけについて>

Ipilimumab は、治療歴を有する進行期悪性黒色腫を対象とした第3相試験において、単独療法で生存期間の有意な延長を示し、米欧豪その他の国で承認されている。米国では治療歴の有無に関わらず、**ipilimumab** が投与できる承認内容となっており、欧州、豪、その他の国では治療歴を有する、いわゆる二次治療としての位置付けで承認を取得している。

今年の米国臨床腫瘍学会（ASCO2011）では、治療歴を有さない一次治療の位置づけで実施したもう一つの第3相試験の成績が発表され、悪性黒色腫の標準治療薬であるダカルバジンへの有意な上乘せ効果（生存期間の延長）が示された。

本剤は、2つのランダム化二重盲検比較試験において、一貫して生存期間の有意な改善が確認された初めての薬剤である。本邦においても、**ipilimumab** が早急に使用できるように要望したい。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

悪性黒色腫は悪性度の極めて高い癌で、現在、十分に満足できる治療法がない。今回、海外第3相試験で有意な生存期間の延長を認め、欧米をはじめとする諸外国で承認されたことは、悪性黒色腫患者にとっても、医療従事者にとっても朗報であった。

本邦の進行性悪性期黒色腫患者数は非常に少なく、年間100-150例程度であり、このうち臨床試験の対象患者となるとさらに少なくなる。今後、本邦において少数の患者を対象とした **ipilimumab** に対する臨床試験が実施されるようになれば、海外との drug lag の拡大を助長しかねない。

Ipilimumab は本疾患における臨床試験としては大規模な2本の第3相ランダム化二重盲検比較試験が既に実施されている。これら2本の臨床試験を含め、現在までに海外で数千例の投与経験がある上、一貫して生存期間の有意な改善が確認され、有効性及び安全性については、すでに十分なエビデンスが示されている。本邦でのさらなる臨床試験実施と承認審査を待つことにより、致命的な悪性黒色腫における drug lag をいたずらに拡大させることを避けるためにも、十分に満足できる治療法のない本疾患において一刻も早く患者へ海外で十分なエビデンスを持つ **ipilimumab** へのアクセスを可能にすることが優先されるべきである。小規模であっても本邦での臨床試験の実施と認可をおろすための審査にさらに数年が要することを鑑みると **ipilimumab** については、本邦での臨床試験を実施せずに早急に本邦に導入できるようにすべきと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

¹ 厚生労働省 人口動態統計の年間推計

http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei10/dl/10_h6.pdf

² 日本皮膚悪性腫瘍学会ガイドライン第1版 2007年

³ Hodi F.S., O'Day S.J., Urbaniak K., et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine* 2010 363:8 (711-723)

⁴ Robert C, Thomas L, Wolchok D, et al: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine* 2011 364:26 (2517-2526)

⁵ 米国添付文書 2011年

⁶ 欧州添付文書 2011年

⁷ 豪州添付文書 2011年

⁸ Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an Anti-CTLA-4 Antibody for Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2011 Sep 7

⁹ DeVita VT, Hellman S, and Rosenberg SA. *Cancer principles & Practice of Oncology* 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 1934-1944, 2008

¹⁰ 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改定第2版 2009年 南江堂 ; P630-634

¹¹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology for Melanoma. Version 1, 2010*

¹² National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology for Melanoma. Version 1, 2012,*

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

¹³ National Cancer Institute (NCI) Melanoma Treatment (PDQ®). 2011

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/HealthProfessional/page9>

¹⁴ Hill GJ, II, Kremenz ET, Hill HZ. Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma. IV. Late results after complete response to chemotherapy (Central Oncology Group protocols 7130, 7131, and 7131A). *Cancer* 1984;53(6):1299-305

¹⁵ Atkins MB, Buzaid AC, Houghton AN. Systemic chemotherapy and biochemotherapy. In: *Cutaneous Melanoma* (Balch CM, et al. eds.) 4th ed, Quality Medical Publishing. St. Lois, 2003, 589-604

¹⁶ Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-51

¹⁷ Cocconi G, Bella M, Calabresi F, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen. *N Engl J Med* 1992;20:327:516-23

¹⁸ Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1743-51

¹⁹ Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 2001;11:75-81

²⁰ Vuoristo MS, Hahka-Kemppinen M, Parvinen LM, et al. Randomized trial of dacarbazine versus bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) chemotherapy combined with natural or recombinant interferon-alpha in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res* 2005;15:291-6

²¹ Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2045-52)

²² Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:1600-7

²³ Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al. Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 1999;17:968-75

²⁴ Keilholz U, Goey SH, Punt CJ, et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:2579-88)

²⁵ Keilholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon-alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23:6747-55)

²⁶ Crosby T, Fish R, Coles B, et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001215