

各位

オブジーボ（一般名：ニボルマブ）とYervoy（一般名：イピリムマブ）の併用療法、
未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした初の無作為化試験で
Yervoy単剤療法より優れた有効性を示す

（ニュージャージー州プリンストン、2015年4月20日）ーブリストル・マイヤーズスクイブ社（NYSE：BMY/本社：米国・ニューヨーク/CEO：ランベルト・アンドレオッティ）は、未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象としたオブジーボ（一般名：ニボルマブ）とYervoy（一般名：イピリムマブ）の併用療法とYervoy単剤療法を比較する第II相試験（CheckMate-069試験）の肯定的な結果を発表しました。奏効率はYervoy単剤療法群では11%（37例中4例）であったのに対し、オブジーボとYervoyの併用療法を受けたBRAF野生型悪性黒色腫患者では61%（72例中44例）となり、本試験の主要評価項目が達成されました（ $P<0.001$ ）。また、オブジーボとYervoyの併用療法を受けたBRAF野生型悪性黒色腫患者の22%（16例）で完全奏効が報告されたのに対し、Yervoy単剤療法群では完全奏効は認められませんでした。BRAF変異陽性患者でも同様の結果が認められました。安全性プロファイルは、過去にオブジーボとYervoyの併用療法を評価した試験と一致し、グレード3または4の大腸炎（17%）、下痢（11%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇（11%）が含まれました。

2011年9月に小野薬品とブリストル・マイヤーズスクイブ社が締結したライセンス契約で、本剤の北米以外の地域のうち、小野薬品が開発および商業化の権利を留保する日本・韓国・台湾を除く全世界において、オブジーボを独占的に開発および商業化する権利をブリストル・マイヤーズスクイブ社に供与しました。さらに、2014年7月23日にはこの戦略的提携契約をさらに拡張し、日本・韓国・台湾において、オブジーボを含む複数の免疫療法薬を単剤療法および併用療法として両社で共同開発・商業化することに合意しました。

米国では、オブジーボは2014年12月にYervoyでの治療後、かつ、BRAF V600変異陽性の場合、BRAF阻害剤での治療後に病勢進行が認められた切除不能または転移性悪性黒色腫の治療薬として迅速承認され、更に2015年3月に、プラチナ製剤による化学療法での治療中または治療後に進行・再発が認められた進行期肺扁平上皮がん患者の治療の適応が追加承認されました。また、海外においては、現在ブリストル・マイヤーズスクイブ社が腎細胞がん、頭頸部がん、血液がん、膠芽腫、大腸がん、膵臓がん、胃がん、肝細胞がん、トリプルネガティブ乳がん、小細胞肺がん、膀胱がんなどを対象とした臨床試験を実施中です。一方、日本では、小野薬品が2014年9月に根治切除不能な悪性黒色腫の治療薬として発売しました。また、腎細胞がん、NSCLC、頭頸部がん、胃がん、食道がん、ホジキンリンパ腫を対象とした臨床試験を実施中です。

次頁以降にブリストル・マイヤーズスクイブ社が発表したプレスリリース資料（和訳版）を添付していますので、ご参照ください。

以上

＜本件に関する問い合わせ＞
小野薬品工業株式会社 広報部
TEL：06-6263-5670
FAX：06-6263-2950



本資料は、米国プリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2015 年 4 月 20 日(米国現地時間)に発表しましたプレスリリースの日本語訳(抜粋)をご参考までにお届けするものです。内容につきましては原本である英文が優先します。

オブジーボ (一般名：ニボルマブ) と Yervoy (一般名：イピリムマブ) の併用療法、 未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした初の無作為化試験で Yervoy 単剤療法より優れた有効性を示す

- オブジーボと Yervoy の併用療法が、未治療の BRAF 野生型進行期悪性黒色腫患者において完全奏効 22%を含む奏効率 61%を達成
- オブジーボと Yervoy の併用療法が、Yervoy 単剤療法と比較して、悪性黒色腫の増悪または死亡のリスクを 60%低減 (ハザード比 0.4) ; オブジーボと Yervoy の併用療法の無増悪生存期間中央値は、11 カ月以上の追跡期間内では未達
- 本試験 (CheckMate -069 試験) におけるオブジーボと Yervoy の併用療法の安全性プロファイルは、これまでに報告された試験と一致

(ニュージャージー州プリンストン、2015 年 4 月 20 日) ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 (NYSE : BMY/本社 : 米国・ニューヨーク/CEO : ランベルト・アンドレオッティ) は本日、未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象としたオブジーボ (一般名：ニボルマブ) と Yervoy (一般名：イピリムマブ) の併用療法と Yervoy 単剤療法を比較する第 II 相試験 (CheckMate -069 試験) の肯定的な結果を発表しました。奏効率は Yervoy 単剤療法群では 11% (37 例中 4 例) であったのに対し、オブジーボと Yervoy の併用療法を受けた BRAF 野生型悪性黒色腫患者では 61% (72 例中 44 例) となり、本試験の主要評価項目が達成されました (P<0.001)。また、オブジーボと Yervoy の併用療法を受けた BRAF 野生型悪性黒色腫患者の 22% (16 例) で完全奏効が報告されたのに対し、Yervoy 単剤療法群では完全奏効は認められませんでした。BRAF 変異陽性患者でも同様の結果が認められました。安全性プロファイルは、過去にオブジーボと Yervoy の併用療法を評価した試験と一致し、グレード 3 または 4 の大腸炎 (17%)、下痢 (11%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇 (11%) が含まれました。

これらのデータは本日、米国がん学会 (AACR) の年次総会で発表され、午前 8 時 30 分 (米国東部夏時間) に行われる記者発表会でも取り上げられます (抄録番号 2860)。また、本試験の結果は、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌 (NEJM) にも掲載予定です。

ダナ・ファーバーがん研究所の内科准教授で、NEJM 論文の著者でもある F・ステファン・ホディ氏は次のように述べています。「今回の試験結果は、これまで他のがん免疫療法薬では見られなかった有効性を示した、進行期の悪性黒色腫にとって画期的なデータです。Yervoy 単剤療法に比べ、オブジーボと Yervoy の併用療法では高い奏効率が持続し、腫瘍も大幅に縮小しました。CheckMate -069 試験での奏効率は、進行期悪性黒色腫患者に対するこの併用療法の可能性を示しています」。

悪性黒色腫は皮膚がんの中でも最も深刻な病態で、あらゆる年代の成人で発生します。悪性黒色腫は全皮膚がんの 5% 未満ではあるものの、最も致死性が高いがん腫です。CheckMate -069 試験は、進行期悪性黒色腫患者を対象とした一次治療として、免疫チェックポイント阻害薬の併用療法を Yervoy と比較した、最初の無作為化試験です。CheckMate -069 試験における有効性と安全性の結果は、進行期悪性黒色腫患者に対する治療法の安全性と有効性を評価した第 Ib 相用量設定試験 (CheckMate -004 試験) の結果と一致するものでした。

腫瘍領域担当シニア・バイスプレジデント兼開発責任者のマイケル・ジョルダノは次のように述べています。「CheckMate -069 試験の結果から、オブジーボ と Yervoy の併用療法などのがん免疫療法

薬の併用療法はがん治療の未来を担っていくという確信をさらに強めました。これらのがん免疫療法薬は、免疫系を活用し、がん患者さんにこれまで以上に高い有効性の治療選択肢を提供することができます。当社は、**Yervoy**での成功をもとにさらに前進し続けてきました。2011年当時、進行期悪性黒色腫患者さんの長期生存は、前例のない話でした。しかし、**Yervoy**によって、それが一部の患者さんで現実となりました。今後は、生存ベネフィットの向上をPD-1免疫チェックポイント阻害薬として初めて示したオプジーボでの成功を礎にさらに前進していきます」。

CheckMate -069 試験について

CheckMate -069 試験は、未治療で切除不能のステージ III または IV の悪性黒色腫患者に対して、オプジーボと **Yervoy** の併用療法を評価した第 II 相二重盲検無作為化試験です。本試験は **BRAF** 野生型と **BRAF** 変異陽性の双方の悪性黒色腫患者を対象としました。

本試験に登録した 142 名の患者は、オプジーボ+**Yervoy** 併用群 (95 名) または **Yervoy** 単剤投与群 (47 名) のいずれかに無作為に割り付けられました。無作為化は **BRAF** の変異状態による層別化 (FDA 承認済みの試験によって **BRAF V600** 野生型、**BRAF V600** 変異陽性のどちらであるかを評価) をもとに実施しました。

オプジーボ+**Yervoy** 併用療法群の患者にはオプジーボ 1mg/kg と **Yervoy** 3mg/kg を 3 週間に 1 回投与するサイクルを計 4 回実施した後、オプジーボ 3mg/kg の隔週投与を増悪または忍容不能な毒性が認められるまで実施しました。一方、**Yervoy** 単剤投与群の患者には、オプジーボの代わりにプラセボを用い、同じ投薬スケジュールで治療を行いました。

主要評価項目は、**BRAF** 野生型の腫瘍を有する患者の奏効率 (ORR) でした。副次的評価項目は安全性の他に、**BRAF** 野生型患者における無増悪生存期間 (PFS)、**BRAF V600** 変異陽性患者における ORR と PFS でした。

奏効率と完全奏効率が上回っていた点に加え、併用療法では **BRAF** 変異陽性患者と **BRAF** 野生型患者の双方で増悪リスクの低減が認められました (ハザード比はそれぞれ 0.4 [95% 信頼区間: 0.23, 0.68; P<0.001]、0.38 [95% 信頼区間: 0.15, 1.00])。これは、増悪または死亡のリスクが 60~62%低減したことを示しています。**BRAF** 野生型患者においては PFS 中央値は未達でした。**BRAF** 変異陽性患者においては、PFS 中央値は併用群で 8.5 カ月、**Yervoy** 単剤投与群で 2.7 カ月でした。さらに、ORR は PD-L1 陽性患者で 58%、PD-L1 陰性患者で 55%であり、PD-L1 の発現に依存しないことがわかりました。無作為割り付け後の最低追跡期間は 11 カ月でした。

CheckMate -069 試験は、オプジーボと **Yervoy** の併用療法の安全性プロファイルを、**Yervoy** 単剤療法との比較で明らかにした初めての無作為化試験です。本試験における安全プロファイルは、オプジーボと **Yervoy** の併用療法に関してこれまでに報告されたものと一致しています。治療と関連性のある有害事象の発現率はオプジーボ+**Yervoy** 併用療法群 (91%)、**Yervoy** 単剤療法群 (93%) と同様でした。グレード 3 または 4 の有害事象 (薬剤関連有害事象) は、オプジーボ+**Yervoy** 併用療法群で 54%、**Yervoy** 単剤療法群で 24%と、併用療法がより高い発現率を示しましたが、確立された安全性アルゴリズムに従って管理され、その大部分 (約 80%) が適切なモニタリングと副腎皮質ホルモン剤の使用によって改善または軽快しました。オプジーボ+**Yervoy** 併用療法群で最も多く報告されたグレード 3 または 4 の有害事象は大腸炎 (17%)、下痢 (11%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇 (11%) でした。オプジーボ+**Yervoy** 併用療法群では 47%、**Yervoy** 単剤療法群では 17%の患者が有害事象により治療を中止しました。治療を中止した患者の 68%で完全もしくは部分奏効が継続されました。オプジーボと **Yervoy** の併用療法については、薬剤に関連する死亡が 3 例報告されました。

オプジーボおよび Yervoy について

がん細胞は、チェックポイント経路などの「制御」経路を悪用して免疫系から身を隠し、腫瘍が免疫から攻撃されないようにします。オプジーボと **Yervoy** は、別々の、異なるチェックポイント経路を標的とするモノクロナール抗体の免疫チェックポイント阻害薬です。異なる免疫チェックポイント経路を阻害することにより、どちらの阻害薬を単剤で使用した場合よりも T 細胞の機能を高めることができます。

小野薬品工業は、2014年7月4日に根治切除不能な悪性黒色腫患者の治療薬として、日本でオプジーボの製造販売承認を取得したことを発表しました。これにより、オプジーボは世界で初めて承認を取得したPD-1免疫チェックポイント阻害薬となりました。米国では、オプジーボはYervoy（一般名：イピリムマブ）での治療後、かつ、BRAF V600変異陽性の場合、BRAF阻害薬での治療後に病勢進行が認められた切除不能または転移性悪性黒色腫の治療薬として、米国食品医薬品局（FDA）からオプジーボとしての最初の承認を受けました。最近では2015年3月5日に、プラチナ製剤による化学療法での治療中または治療後に進行・再発が認められた肺扁平上皮がん患者の治療を適応として、オプジーボはFDAから追加適応の承認を受けました。

欧州連合（EU）では、欧州医薬品庁（EMA）が進行期悪性黒色腫を適応とするオプジーボの販売承認申請（MMA）を受理しました。この申請については、すでにEMAの医薬品委員会（CHMP）による迅速審査の対象にも指定されています。また、EMAは、NSCLCについても販売承認申請（MMA）を受理しました。

2011年3月25日、FDAは切除不能または転移性の悪性黒色腫を適応としてYervoy 3 mg/kg単剤療法を承認しました。Yervoyは現在、40カ国以上で承認されています。

ブリストル・マイヤーズスクイブ社は、世界中の7,000人以上の患者さんを対象とし、オプジーボを複数のがん腫において単剤療法または他の治療薬との併用療法として検討する50件以上の臨床試験から構成される幅広いグローバル開発プログラムを展開しています。

オプジーボの重要な安全性情報

※本項目の内容は米国での承認に際しての情報であり、日本国内には適用されません。

詳細は、[米国におけるオプジーボの添付文書](#)をご覧ください。

免疫介在性肺臓炎

- オプジーボの投与に関連し、致死的なケースを含む重度の肺臓炎または間質性肺炎が報告されました。固形がんを有する臨床試験被験者691例において、致死的な免疫介在性肺臓炎は、オプジーボ群の0.7%（691例中5例）で報告されました。試験3では、報告されませんでした。試験3では、免疫介在性肺臓炎がオプジーボ群の6%（117例中7例）で報告され、うち5例がグレード3、2例がグレード2でした。肺臓炎の徴候や症状がないか、患者さんをモニターしてください。グレード2以上の肺臓炎については、副腎皮質ホルモン剤を投与します。グレード3または4の肺臓炎については、オプジーボの投与を完全に中止し、グレード2については、肺臓炎が消失するまでオプジーボの投与を中断してください。

免疫介在性大腸炎

- 試験3では、オプジーボ群の21%（117例中24例）で下痢が報告されました。オプジーボ群の0.9%（117例中1例）で免疫介在性大腸炎が報告されました。免疫介在性大腸炎について、患者さんをモニターしてください。グレード2（5日間以上持続した場合）、3、または4の大腸炎については、副腎皮質ホルモン剤を投与します。グレード2または3については、オプジーボの投与を中断します。グレード4または再発性の大腸炎については、オプジーボの投与を完全に中止してください。

免疫介在性肝炎

- 試験3における肝機能検査値異常は、AST上昇（16%）、アルカリホスファターゼ上昇（14%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇（12%）、総ビリルビン上昇（2.7%）となりました。投与前、および投与期間中は定期的に、肝機能検査値異常がないかどうかモニターしてください。グレード2以上のトランスアミナーゼ上昇については、副腎皮質ホルモン剤を投与します。グレード2の免疫介在性肝炎については、オプジーボの投与を中断し、グレード3または4の免疫介在性肝炎については、オプジーボの投与を完全に中止してください。

免疫介在性腎炎および腎機能障害

- 試験3におけるクレアチニン値上昇は、22%でした。免疫介在性腎機能障害（グレード2）は、被験者の0.9%（117例中1例）で報告されました。投与前、および投与期間中は定期的に、血清クレアチニン上昇が見られないかどうかモニターしてください。グレード2または3の血清クレアチニン上昇については、オプジーボの投与を中断し、副腎皮質ホルモン剤を投与します。悪化した場合、または改善が見られない場合は、オプジーボの投与を完全に中止してください。グレード4の血清クレアチニン上昇については、副腎皮質ホルモン剤を投与し、オプジーボの投与を完全に中止してください。

免疫介在性甲状腺機能低下症および甲状腺機能亢進症

- 試験3では、甲状腺機能低下症は、オプジーボ群の4.3%（117例中5例）で報告されました。甲状腺機能亢進症は、オプジーボ群の1.7%（117例中2例）で報告され、うち1例はグレード2でした。投与前、および投与期間中は定期的に甲状腺機能をモニターしてください。甲状腺機能低下症については、ホルモン補充療法を行います。甲状腺機能亢進症については、コントロールのために内科的治療を開始してください。

その他の免疫介在性副作用

- 臨床的に重大な免疫介在性副作用として、副腎機能障害、ぶどう膜炎、膵臓炎、顔面および外転神経不全麻痺、脱髄、自己免疫性神経障害、運動障害、血管炎がオプジーボ群の2%未満で報告されました。オプジーボが3 mg/kg および10 mg/kg 投与された複数の臨床試験において、臨床的に重大な免疫介在性副作用として下垂体炎、糖尿病性ケトアシドーシス、下垂体機能低下症、ギランバレー症候群、筋無力症候群が新たに認められました。副作用の重篤度に基づき、オプジーボの投与を中断し、高用量副腎皮質ホルモン剤を投与し、必要に応じてホルモン補充療法を開始してください。

胚・胎児毒性

- 作用機序に基づき、オプジーボは、妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。妊娠中の女性には、胎児へのリスクを説明してください。妊娠の可能性のある女性には、オプジーボの投与を受けている期間、および最後にオプジーボを投与してから少なくとも5カ月間は、効果的な避妊法を用いるよう助言してください。

授乳

- オプジーボの母乳中への移行については確認されていません。抗体を含む多くの薬剤は母乳に移行します。オプジーボは、授乳中の乳児に重篤な副作用を引き起こす可能性があるため、治療中は授乳を中止するよう助言してください。

重篤な副作用

- 試験3では、重篤な副作用は、オプジーボ群の59%で報告されました。患者群の2%以上で報告された副作用の内、最も多く報告された重篤な副作用は呼吸困難、肺炎、慢性閉塞性肺疾患の悪化、肺臓炎、高カルシウム血症、胸水、喀血、そして痛みでした。

一般的な副作用

- 試験3で、オプジーボ群で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、疲労（50%）、呼吸困難（38%）、筋骨格痛（36%）、食欲減退（35%）、咳（32%）、吐き気（29%）、そして便秘（24%）でした。

YERVOY（一般名：イピリムマブ）の適応および重要な安全性情報

※本項目の内容は米国での承認に際しての情報であり、日本国内には適用されません。

YERVOY は切除不能または転移性の悪性黒色腫を適応としています。

重要な安全性情報

警告：免疫介在性副作用

YERVOY を使用すると、T 細胞の活性化および増殖のため、重篤かつ致死的な免疫介在性副作用が起こる可能性があります。このような免疫介在性反応は、どの器官系でも起こり得ますが、最も一般的に見られる重篤な免疫介在性副作用は、腸炎、肝炎、皮膚炎（中毒性表皮壊死融解症など）、神経障害、内分泌障害です。これらの免疫介在性反応の大部分は、治療中に発現しましたが、YERVOY 使用中止後、数週間から数カ月経って発現する例も少数見られました。

患者について、ベースライン時と毎回の投与前に、腸炎、皮膚炎、神経障害、および内分泌障害の徴候や症状がないかどうかを評価し、肝機能検査や甲状腺機能検査を含む臨床生化学検査の評価を行う必要があります。

重篤な免疫介在性反応が認められた場合には、YERVOY を完全に中止し、高用量の副腎皮質ホルモン剤の全身投与を開始する必要があります。

推奨される用量調整

中等度の免疫介在性有害反応については、ベースラインへの回復、軽度への改善、あるいは完全消失が認められるまで投与を一時中断し、患者に 1 日当たり 7.5mg 相当未満のプレドニゾン投与を投与してください。

以下の場合については、YERVOY を完全に中止する必要があります。

- 中等度の有害反応が持続する場合、または副腎皮質ホルモン剤の用量を 1 日当たりプレドニゾン 7.5 mg 相当にまで減らすことができない場合
- 初回投与から 16 週間以内に全治療コースを完了できない場合
- 重篤または生命にかかわる、以下の副作用が見られた場合
 - 腹痛を伴う腸炎、発熱、腸閉塞または腸管穿孔の徴候；排便回数の増加（ベースラインを 7 回以上上回る）、便失禁、24 時間超にわたる静脈からの輸液を要する徴候、消化管出血および腸管穿孔
 - 基準値上限（ULN）の 5 倍超の AST または ALT、もしくは基準値上限（ULN）の 3 倍超の総ビリルビン
 - スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、または真皮全層の潰瘍・壊死・水疱・出血によって悪化した皮疹
 - 重篤な運動・感覚神経障害、ギランバレー症候群、または重症筋無力症
 - あらゆる器官系で発生する、重篤な免疫介在性副作用
 - 局所免疫抑制療法に反応しない免疫介在性眼疾患

免疫介在性腸炎

- 主要評価試験である第 III 相試験で YERVOY の投与を受けた患者において、重篤、生命にかかわる、あるいは致死性（ベースラインを 7 回以上上回る下痢、発熱、腸閉塞、腹膜刺激症状、グレード 3～5）な免疫介在性腸炎が 34 例（7%）、中等度（ベースラインを最大 6 回上回る下痢、腹痛、粘血便、グレード 2）の腸炎が 28 例（5%）発生しました。
- YERVOY の投与を受けたすべての患者（n=511）において、腸管穿孔が 5 例（1%）、合併症による死亡が 4 例（0.8%）、重篤な腸炎による入院が 26 例（5%）認められました。
- 中等度、重篤、または生命にかかわる免疫介在性腸炎の患者 62 例中 5 例（8%）で副腎皮質ホルモン剤への反応が不十分であったため、インフリキシマブを投与しました。

- 腸炎の徴候や症状（発熱の有無を問わず、下痢、腹痛、粘血便など）、および腸管穿孔の徴候や症状（腹膜刺激症状やイレウスなど）がないかどうかをモニターする必要があります。症状が見られた患者では、感染性病因を排除し、持続的または重篤な症状がないかどうか判明するまで、内視鏡で評価することを検討してください。
- 重篤な腸炎が認められた場合は、YERVOY を完全に中止し、副腎皮質ホルモン剤（1日あたりプレドニゾン 1~2 mg/kg 相当）の全身投与を開始する必要があります。グレード 1 以下まで改善した時点で、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、最低 1 カ月間継続します。これまでに実施された臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤の減量を急速に実施したことで、一部の患者で腸炎の症状の再発または悪化が見られました。
- 中等度の腸炎については、YERVOY の投与を一時中断し、止瀉治療を行う必要があります。それでも 1 週間以上持続する場合は、副腎皮質ホルモン剤（1日あたりプレドニゾン 0.5 mg/kg 相当）の全身投与を開始する必要があります。

免疫介在性肝炎

- 主要評価試験である第 III 相試験で YERVOY の投与を受けた患者において、重篤、生命にかかわる、あるいは致死的な肝毒性（AST または ALT の上昇が基準値上限（ULN）の 5 倍超、または総ビリルビン上昇が ULN の 3 倍超、グレード 3~5）が 8 例（2%）発生し、そのうち 0.2% で致死的な肝不全、0.4% で入院が見られました。
- さらに YERVOY 投与群では、肝機能検査値異常（AST または ALT の上昇が ULN の 2.5 倍超~5 倍以内、またはビリルビン上昇が ULN の 1.5 倍超~3 倍以内、グレード 2）に現れる中等度の肝毒性が 13 例（2.5%）発生しました。
- YERVOY 投与前に、肝機能検査値（肝トランスアミナーゼおよびビリルビン量）をモニターし、肝毒性の徴候や症状がないかどうかを毎回モニターする必要があります。肝毒性が認められた場合は、感染性あるいは悪性病因との関連性を排除し、回復するまで肝機能検査値の測定頻度を増やしてください。
- グレード 3~5 の肝毒性が認められた場合は、YERVOY を完全に中止し、副腎皮質ホルモン剤（1日あたりプレドニゾン 1~2 mg/kg 相当）の全身投与を開始する必要があります。肝機能検査値の改善が持続している場合やベースラインに戻った場合は、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、投与を最低 1 カ月間継続します。YERVOY の臨床開発プログラムでは、高用量の副腎皮質ホルモン剤投与にもかかわらず重篤な肝炎が持続する患者に対し、ミコフェノール酸による治療が行われました。
- グレード 2 の肝毒性については、YERVOY の投与を一時中断する必要があります。
- 用量設定試験では、YERVOY（3mg/kg）とベムラフェニブ（960mg または 720mg を 1 日 2 回投与）の併用投与群 10 例中 6 例で、総ビリルビン上昇の併発の有無を問わず、グレード 3 のトランスアミナーゼ上昇が認められました。

免疫介在性皮膚炎

- 主要評価試験である第 III 相試験で YERVOY の投与を受けた患者において、重篤、生命にかかわる、あるいは致死的な免疫介在性皮膚炎（ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、または真皮全層の潰瘍・壊死・水疱・出血によって悪化した皮疹など、グレード 3~5）が 13 例（2.5%）発生しました。

- 中毒性表皮壊死融解症による死亡が1例（0.2%）発生しました。
- 他に、重篤な皮膚炎により、1例が入院しました。
- YERVOY 治療群において、中等度（グレード2）の皮膚炎が63例（12%）発生しました。
- 患者について、皮膚炎の症状や徴候（皮疹やそう痒症など）がないかどうかをモニターする必要があります。別の病因が特定されていない限り、皮膚炎の症状や徴候は、免疫介在性のものと見なすべきです。
- グレード3～5の重篤、生命にかかわる、あるいは致死的な免疫介在性皮膚炎が認められた場合は、YERVOY を完全に中止し、副腎皮質ホルモン剤（1日あたりプレドニゾン1～2mg/kg相当）の全身投与を開始する必要があります。皮膚炎が抑制された時点で副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、最低1カ月間継続します。中等度から重度の徴候や症状が認められた場合は、YERVOY の投与を一時中断する必要があります。
- 軽度から中等度の皮膚炎（限局性の皮疹やそう痒症など）の症状を治療し、1週間以内に改善が見られなかった場合は、副腎皮質ホルモン剤の局所投与または全身投与を開始する必要があります。

免疫介在性神経障害

- 主要評価試験である第III相試験でYERVOYの投与を受けた患者において、重篤、生命にかかわる、あるいは致死的なギランバレー症候群（GBS）が1例、重篤な（グレード3の）末梢運動神経障害が1例報告されました。
- YERVOY の臨床開発プログラム全体では、さらに重症筋無力症やギランバレー症候群が報告されています。
- 末梢運動・感覚神経障害の症状（片側または両側の筋力低下、感覚異常、知覚異常など）がないかどうかをモニターする必要があります。ギランバレー類似症候群など（日常生活に支障を来す）重篤な神経障害が認められた場合は、YERVOY を完全に中止する必要があります。
- 重篤な神経障害を管理するため、医療介入を適宜行う必要があります。重篤な神経障害に対しては、副腎皮質ホルモン剤（1日あたりプレドニゾン1～2 mg/kg相当）の全身投与開始を検討します。（日常生活に支障をきたさない）中等度の神経障害については、YERVOY の投与を一時中断します。

免疫介在性内分泌障害

- 主要評価試験である第III相試験でYERVOYの投与を受けた患者において、重篤または生命にかかわる免疫介在性内分泌障害（入院や緊急医療介入を要するもの、または日常生活に支障を来すもの、グレード3～4）が9例（1.8%）発生しました。
 - 9例すべてに下垂体機能低下症が見られ、一部は、副腎機能不全、性腺機能低下症、甲状腺機能低下症などの内分泌障害を併発していました。
 - 9例中6例は、重篤な内分泌障害のために入院しました。

- YERVOY 群において、甲状腺機能低下症、副腎機能不全、下垂体機能低下症などの中等度の内分泌障害（ホルモン補充療法や医療介入を要するもの、グレード2）が12例（2.3%）、甲状腺機能亢進症とクッシング症候群がそれぞれ1例発生しました。
- YERVOY の投与開始から中等度または重度の免疫介在性内分泌障害を発症するまでの期間の中央値は11週間で、19.3週後まで幅がありました。
- 患者について、下垂体炎、副腎機能不全（副腎クリーゼを含む）、甲状腺機能亢進症・低下症の症状や徴候がないかどうかをモニターする必要があります。
 - 疲労、頭痛、精神状態変化、腹痛、排便習慣の変化、低血圧などの症状、または他の原因（脳転移や基礎疾患など）に類似した非特異的な症状が現れることがあります。別の病因が特定されていない限り、内分泌障害の症状や徴候は、免疫介在性のものと見なすべきです。
 - 治療開始時、毎回の投与前、および症状に基づき临床上必要な場合に、甲状腺機能検査と臨床生化学検査を評価する必要があります。画像診断に基づく脳下垂体肥大によって下垂体炎と診断される例が少数ありました。
- 症状が認められる場合は、YERVOY の投与を一時中断する必要があります。そして、副腎皮質ホルモン剤（1日あたりプレドニゾン1~2mg/kg相当）の全身投与と、適切なホルモン補充療法を開始します。ホルモン補充療法は長期間に及ぶ場合もあります。

その他の免疫介在性副作用（眼症状発現など）

- 主要評価試験である第III相試験でYERVOYの投与を受けた患者において、1%未満で見られた臨床的に重大な免疫介在性副作用は、腎炎、肺臓炎、髄膜炎、心膜炎、ブドウ膜炎、虹彩炎、溶血性貧血でした。
- YERVOY の臨床開発プログラム全体において、1%未満で報告された免疫介在性副作用は、心筋炎、血管障害、側頭動脈炎、血管炎、リウマチ性多発性筋炎、結膜炎、眼瞼炎、上強膜炎、強膜炎、白血球破碎性血管炎、多形紅斑、乾癬、膵臓炎、関節炎、自己免疫性甲状腺炎、サルコイドーシス、感覚神経性難聴、自己免疫性中枢性神経障害（脳炎）、筋炎、多発性筋炎、外目筋炎でした。
- 臨床的に重大、または重篤な免疫介在性副作用が認められた場合、YERVOY を完全に中止する必要があります。重篤な免疫介在性副作用については、副腎皮質ホルモン剤（1日あたりプレドニゾン1~2mg/kg相当）の全身投与を開始する必要があります。
- ブドウ膜炎、虹彩炎、上強膜炎が認められた場合は、副腎皮質ホルモン点眼薬を投与する必要があります。局所免疫抑制療法に反応しない免疫介在性眼疾患については、YERVOY を完全に中止する必要があります。

妊婦・授乳婦

- YERVOY は、FDA 分類 C に区分されます。妊婦に対する YERVOY の投与については、適切に管理された十分な試験が行われていません。妊娠中は、胎児への潜在的リスクに見合う潜在的ベネフィットがある場合に限って YERVOY を使用してください。
- YERVOY は IgG1 であり、ヒト IgG1 は胎盤を通過することが知られています。したがって、YERVOY は、母親から胎児に移行する可能性があります。

- YERVOY の母乳中への移行については確認されていません。多くの薬剤は母乳中に移行し、YERVOY によって、乳児に重篤な副作用が生じるおそれがあるため、授乳を中止するか、YERVOY の投与を中止するかを判断する必要があります。

一般的な副作用

- YERVOY 3 mg/kg の投与を受けた患者において最も一般的（5%以上）に見られた副作用は、疲労（41%）、下痢（32%）、そう痒症（31%）、皮疹（29%）、大腸炎（8%）でした。

免疫介在性副作用に関する警告欄を含む添付文書については、www.bms.com <米国本社のウェブサイト（英語）>をご覧ください。

Yervoy は Bristol-Myers Squibb カンパニーの登録商標です。

転移性悪性黒色腫（メラノーマ）について

悪性黒色腫（メラノーマ）は、皮膚にある色素産生細胞（メラノサイト）の無秩序な増殖を特徴とする皮膚がんの一形態です。転移性悪性黒色腫は、この病気の中でも最も致死性が高く、皮膚表面だけでなく、他の臓器（リンパ節、肺、脳、その他の部分）にもがんが転移した状態です。悪性黒色腫の発症率は、少なくとも過去 30 年間にわたり上昇しています。2015 年には、米国で 73,870 人が悪性黒色腫の診断を受けると推定されています。悪性黒色腫は、早期の段階で治療すれば大部分が治癒可能です。しかし、末期の段階になると、過去の平均生存期間はわずか 6 カ月、1 年生存率は 25.5%であり、最も悪性度の高いがんの 1 つとなっています。

Bristol-Myers Squibb 社のがん免疫領域への取り組みについて

過去数十年間、がん治療の中心は手術、放射線治療、殺細胞薬または分子標的治療による治療でしたが、進行性疾患の多くの患者さんにとって、生存期間の改善や生活の質の向上はなかなか得られないものでした。

Bristol-Myers Squibb 社はこの医療ニーズを満たすために、身体の免疫系に直接作用してがん闘争機序を主とした薬剤によるがん免疫療法という革新的な分野の発展をリードしています。Bristol-Myers Squibb 社は、がん治療における、さまざまな経路を標的としたがん免疫療法における併用の可能性に関する研究を含め、さまざまながん腫において、種々の化合物および免疫学的アプローチを探索しています。

Bristol-Myers Squibb 社は、がん患者さんの生存期間の改善やがんとともに生きる患者さんの生活の質の向上を目標に、がん免疫学の科学の発展に尽力しています。

Bristol-Myers Squibb 社について

Bristol-Myers Squibb 社は、深刻な病気を抱える患者さんを助けるための革新的な医薬品を開発し、提供することを使命とするグローバルなバイオファーマ製薬企業です。詳細については、www.bms.com <米国本社のウェブサイト（英語）> またはツイッター (<http://twitter.com/bmsnews>) をご覧ください。

Bristol-Myers Squibb 社の将来予測等に関する記述

本プレスリリースは、医薬品の研究、開発、および販売について、1995 年民間有価証券訴訟改正法の趣旨の範疇に含まれる「将来予測に関する記述」を含んでいます。そうした将来予測に関する記述は現在の予想に基づくものであり、遅延、転換または変更を来す内在的リスクと不確実性を伴っており、実際の成果または業績が現在の予想と大きく異なる結果となる可能性があります。将来予測に関するいかなる記述も保証されるものではありません。特に、オプジーボと Yervoy の併用療法が規制当局の承認を受ける、また承認を受けたとしても商業的に確実に成功するという保証はできません。本プレスリリースの将来予測に関する記述は、Bristol-Myers Squibb 社の事業に影響を与える多くの不

確定要素、特にブリストル・マイヤーズ スクイブ社の 2014 年 12 月 31 日に終了した事業年度通期報告書 (Form 10-K)、四半期報告書 (Form 10-Q) および当期報告書 (Form 8-K) にリスク要因として記されている不確定要素と共に評価されるべきです。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、新たな知見、今後の出来事等に因るか否かを問わず、一切の将来予測等に関する記述について、公に更新する義務を負うものではありません。