

2015年6月5日

各位

**オブジーボとYervoyの併用療法およびオブジーボ単剤療法が、
未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（CheckMate-067試験）で
Yervoy単剤療法よりも優れた無増悪生存期間を示す**

（ニュージャージー州プリンストン、2015年5月31日）ー Bristol-Myers Squibb社（NYSE：BMY/本社：米国・ニューヨーク/CEO：ジョバンニ・カフォリオ）は、未治療の進行期悪性黒色腫患者におけるオブジーボ（ニボルマブ）と Yervoy（イピリムマブ）の併用療法またはオブジーボ単剤療法を、Yervoy 単剤療法と比較する第Ⅲ相試験である CheckMate-067 試験の肯定的な結果を発表しました。

2011年9月に小野薬品と Bristol-Myers Squibb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 Bristol-Myers Squibb社に供与しました。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、さらに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 Bristol-Myers Squibb社が腎細胞がん（RCC）、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、RCC、非小細胞肺がん、頭頸部がん、胃がん、食道がん、肝細胞がん、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 Bristol-Myers Squibb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



Bristol-Myers Squibb

本資料は、米国プリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2015 年 5 月 31 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。

オブジーボと Yervoy の併用療法およびオブジーボ単剤療法が、
未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (CheckMate -067 試験) で
Yervoy 単剤療法よりも優れた無増悪生存期間を示す

- オブジーボと Yervoy の併用療法、およびオブジーボ単剤療法の双方が、Yervoy 単剤療法と比較して、優れた無増悪生存期間および奏効率を示しました。
- オブジーボと Yervoy の併用療法は、オブジーボ単剤療法と比較し、PD-L1 非発現患者および PD-L1 低発現患者 (5%未満) において予後の改善を示しました。
- 本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貫しています。
- CheckMate -067 試験の結果は、米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology) の第 51 回年次総会の Plenary Session で最初の抄録として発表され、同時に、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン (New England Journal of Medicine) 誌にも掲載されました。

(ニュージャージー州プリンストン、2015 年 5 月 31 日) - プリストル・マイヤーズ スクイブ社 (NYSE : BMY/本社 : 米国・ニューヨーク/CEO : ジョバンニ・カフォリオ) は、本日、未治療の進行期悪性黒色腫患者におけるオブジーボ (ニボルマブ) と Yervoy (イピリムマブ) の併用療法またはオブジーボ単剤療法を、Yervoy 単剤療法と比較する第Ⅲ相試験である CheckMate-067 試験の肯定的な結果を発表しました。オブジーボと Yervoy の併用療法 (314 名) およびオブジーボ単剤療法 (316 名) の双方で、現在の標準療法である Yervoy 単剤療法 (315 名) に対し、主要評価項目の 1 つである無増悪生存期間 (PFS) で優位性を示しました。PFS 中央値は、オブジーボと Yervoy の併用療法で 11.5 カ月、オブジーボ単剤療法で 6.9 カ月、Yervoy 単剤療法では 2.9 カ月でした。オブジーボと Yervoy の併用療法は、Yervoy 単剤療法と比較し、病勢進行のリスクを 58%低減 (ハザード比 0.42、99.5%信頼区間 : 0.31~0.57、 $p<0.0001$) し、オブジーボ単剤療法は Yervoy 単剤療法に対してリスクを 43%低減 (ハザード比 0.57、99.5%信頼区間 : 0.43~0.76、 $p<0.00001$) しました。探索的評価項目であるオブジーボと Yervoy 併用療法での PFS とオブジーボ単剤療法での PFS の比較に関するハザード比は 0.74 (95%信頼区間 : 0.60~0.92) でした。安全性プロファイルは、これまでに報告されたオブジーボと Yervoy の併用療法を評価した試験と一貫し、治療に関連した有害事象のほとんどは、推奨される対処法アルゴリズムの使用により回復しました。治療に関連した有害事象の発現率は、オブジーボと Yervoy の併用療法で 95.5%、オブジーボ単剤療法で 82.1%、Yervoy 単剤療法で 86.2%でした。特定の治療関連有害事象のほとんどは、確立された治療ガイドラインに従った対処により回復しました。本試験は現在進行中であり、患者さんは主要評価項目の 1 つである全生存期間 (OS) に関して引き続き観察されています。

これらのデータは、本日午後 1 時 35 分~1 時 50 分 (米国中部夏時間) に米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の第 51 回年次総会の本会議で発表され、午前 8 時 00 分~9 時 00 分 (米国中部夏時間) の記者発表会でも取り上げられる予定です (最新抄録番号 #1)。また、本試験の結果は、本日、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌にも掲載されました。CheckMate-067 試験は、未治療の進行期悪性黒色腫においてオブジーボと Yervoy の併用療法の臨床的有用性を示した 2 番目の無作為化試験です。

メモリアル・スローン・ケタリングがんセンターの悪性黒色腫および免疫療法部門長であるジェド D. ウォルチョック医学博士は次のように述べています。「がん研究における重要な節目である Checkmate -067 試験は、進行期悪性黒色腫患者の標準的一次治療と比較し、単剤療法および他の免疫療法薬との併用療法として投与された PD-1 免疫チェックポイント阻害薬が、予後を改善することを示した初めての

第Ⅲ相臨床試験です。また、本試験により、無増悪生存期間に関して、PD-L1の発現状態とこれらの薬剤による治療との関連性について、非常に重要な知見が得られました。オプジーボと Yervoy の併用療法は、オプジーボ単剤療法または Yervoy 単剤療法と比較し、PD-L1 低発現または PD-L1 非発現患者の無増悪生存期間を著しく改善しました。この所見は、患者さんに最適のがん免疫療法を検討している臨床医に対して、より明快な道筋を示すものです」。

また、CheckMate -067 試験のサブ解析により、患者さんの腫瘍における PD-L1 発現の程度に基づくオプジーボと Yervoy の併用療法の有効性を、より深く理解することができました。本試験では、オプジーボと Yervoy の併用療法は、オプジーボ単剤療法と比較し、患者全体の PFS の数値的な延長と奏効率 (ORR) 改善を示しました。腫瘍の PD-L1 発現に基づいた場合、PD-L1 低発現症例および PD-L1 非発現症例においてはオプジーボと Yervoy の併用療法が PFS および ORR において最も有用性を示しました。

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。「単独の薬剤として、オプジーボと Yervoy はそれぞれ進行期悪性黒色腫の治療の変革に寄与し、進行期悪性黒色腫の患者さんの生存への期待を改善することに役立ってきました。私たちは、進行期悪性黒色腫の患者さんの予後を改善するために、併用療法を構成するオプジーボと Yervoy の可能性を明らかにする開発戦略を採っています。CheckMate-067 試験で得られた知見は、患者さんに長期生存の可能性を提供するための最善のアプローチとして、がん免疫療法薬を併用するという私たちの戦略が正しいことを裏付けるものです」。

CheckMate-067 試験について

CheckMate-067 試験は、未治療の進行期悪性腫瘍の患者さんを対象として、オプジーボと Yervoy の併用療法またはオプジーボ単剤療法を、Yervoy 単剤療法と比較評価した二重盲検無作為化第Ⅲ相臨床試験です。945名の患者さんが試験に組み入れられ、オプジーボと Yervoy の併用療法 (314名)、オプジーボ単剤療法 (316名)、または Yervoy 単剤療法 (315名) のいずれかに無作為に割り付けられました。BRAF 変異および PD-L1 発現状態を含むベースラインの疾患特性は 3 投与群間でバランスがとれていました。

- オプジーボと Yervoy の併用療法群の患者さんは、オプジーボ 1 mg/kg および Yervoy 3 mg/kg の 3 週間に 1 回投与を 4 サイクル投与された後、オプジーボ 3 mg/kg を隔週で 3 サイクル以上投与されました。
- オプジーボ単剤投与群では、患者さんはオプジーボ 3 mg/kg の隔週投与と Yervoy の代わりにプラセボを投与されました。
- Yervoy 単剤投与群では、患者さんは Yervoy 3 mg/kg の 3 週間に 1 回投与とオプジーボの代わりにプラセボを 4 サイクル投与されました。

患者さんには、増悪または忍容不能な毒性が認められるまで投与が行われました。無作為化割り付け後の最低追跡期間は 9 カ月でした。患者さんは OS に関して引き続き観察されています。

主要評価項目は PFS と OS でした。正式な統計解析により、併用療法およびオプジーボ単剤療法と Yervoy 単剤療法が比較されました。併用療法をオプジーボ単剤療法と比較する探索的解析も行われました。さらに、PD-L1 発現に基づいた PFS と ORR の探索的解析も行いました。探索的評価項目には、試験を行った治療法の、奏効期間および安全性・忍容性が含まれています。

オプジーボと Yervoy の併用療法と Yervoy 単剤療法との比較、およびオプジーボ単剤療法と Yervoy 単剤療法との比較結果は、BRAF 状態、PD-L1 発現状態、転移ステージとは関係なく一貫していました。

さらに、ORR に関して、オプジーボと Yervoy の併用療法は 57.6%、オプジーボ単剤療法は 43.7%を示し、Yervoy 単剤療法 (19%) と比較し高い結果が認められました。完全奏効を得た患者の割合はそれぞれ、オプジーボと Yervoy の併用療法で 11.5%、オプジーボ単剤療法で 8.9%、Yervoy 単剤療法で 2.2%となり、併用療法で、オプジーボ単剤療法および Yervoy 単剤療法よりも良好な結果が認められました。奏効までの期間は各群でほぼ同じで、いずれの群においても奏効期間中央値は未達でした。

PD-L1 高発現（5%以上）患者では、ORR はオプジーボと Yervoy の併用療法で 72.1%（95%信頼区間 59.9～82.3）、オプジーボ単剤療法で 57.5%（95%信頼区間 45.9～68.5）、Yervoy 単剤療法で 21.3%（95%信頼区間 12.7～32.3）でした。腫瘍の PD-L1 発現が 5%未満の患者では、ORR はオプジーボと Yervoy の併用療法で 54.8%（95%信頼区間 47.8～61.6）、オプジーボ単剤療法で 41.3%（95%信頼区間 34.6～48.4）、Yervoy 単剤療法で 17.8%（95%信頼区間 12.8～23.8）でした。注目すべき点として、オプジーボ単剤療法群の PD-L1 発現患者と、PD-L1 低発現または非発現患者でのオプジーボと Yervoy の併用療法では、同程度の ORR が認められました。

さらに、CheckMate-067 試験では、Yervoy 単剤療法と比較したオプジーボと Yervoy の併用療法またはオプジーボ単剤療法の安全性プロファイルが明らかになりました。安全性プロファイルは、オプジーボと Yervoy の併用療法に関しこれまでに報告されたものと一貫していました。治療に関連した有害事象の発現率は、オプジーボと Yervoy の併用療法で 95.5%、オプジーボ単剤療法で 82.1%、Yervoy 単剤療法で 86.2%と、オプジーボと Yervoy の併用療法で高い結果となりました。グレード 3 または 4 の有害事象（薬剤関連有害事象）の発現率は、オプジーボと Yervoy の併用療法で 55.0%、オプジーボ単剤療法で 16.3%、Yervoy 単剤療法で 27.3%と、オプジーボと Yervoy の併用療法が高い結果となりました。オプジーボと Yervoy の併用療法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、下痢（9.3%）、大腸炎（7.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇（8.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇（6.1%）でした。有害事象により治療を中止した患者さんは、オプジーボと Yervoy の併用療法で 36.4%、オプジーボ単剤療法で 7.7%、Yervoy 単剤療法で 14.8%でした。併用療法群のグレード 3 または 4 の特定の有害事象の回復率は、ほとんどの臓器で 85%～100%の範囲でした。有害事象により治療を中止した患者さんのうち 68%で完全奏効または部分奏効が得られました。オプジーボと Yervoy の併用療法では、薬剤に関連した死亡の報告はありませんでした。薬剤に関連する死亡が、オプジーボ単剤療法群で 1 例（好中球減少症）、Yervoy 単剤療法群で 1 例（心停止）報告されましたが、これらの有害事象はこれまでの試験において認められていませんでした。

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ーナ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 変異陽性の場合には、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 4 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。

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 3mg/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istol・マイヤーズ スクイブ社は、世界中の 8,000 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、[米国におけるオブジーボの添付文書](#)をご覧ください。

免疫介在性肺臓炎

- オブジーボの投与に関連し、致命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、致命的な免疫介在性肺臓炎は、オブジーボ群の 0.7% (691 例中 5 例) で報告されました。試験 1 や試験 3 では、報告されませんでした。試験 1 では、間質性肺疾患を含む肺臓炎がオブジーボ群の 3.4% (268 例中 9 例) で報告され、化学療法群では、102 例中 1 例も報告されませんでした。免疫介在性肺臓炎は、オブジーボ群の 2.2% (268 例中 6 例) で報告され、うち 1 例がグレード 3、5 例がグレード 2 でした。試験 3 では、免疫介在性肺臓炎がオブジーボ群の 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、オブ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ブ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 1 では、オブジーボ群の 21% (268 例中 57 例)、化学療法群の 18% (102 例中 18 例) で大腸炎/下痢が報告されました。免疫介在性大腸炎は、オブジーボ群の 2.2% (268 例中 6 例) で報告され、うち 5 例がグレード 3、1 例がグレード 2 でした。試験 3 では、オブジーボ群の 21% (117 例中 24 例) で下痢が報告されました。オブジーボ群の 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、オブ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、オブ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 1 における肝機能検査値異常は、オブジーボ群の方が化学療法群よりも多く見られ、AST 上昇 (オブジーボ群 28% に対して化学療法群 12%)、アルカリホスファターゼ (ALP) 上昇 (オブジーボ群 22% に対して化学療法群 13%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇 (オブジーボ群 16% に対して化学療法群 5%)、総ビリルビン上昇 (オブジーボ群 9% に対して化学療法群 0) となりました。免疫介在性肝炎は、オブジーボ群の 1.1% (268 例中 3 例) で報告され、うち 2 例がグレード 3、1 例がグレード 2 でした。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、オブ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、オブ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 1 におけるクレアチニン値上昇は、オブジーボ群の方が化学療法群よりも多く見られました (オブジーボ群 13% に対して化学療法群 9%)。グレード 2 または 3 の免疫介在性腎炎または腎機能障害は、被験者の 0.7% (268 例中 2 例) で報告されました。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、オブ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、オブ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、オブ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1では、グレード1または2の甲状腺機能低下症は、オブジーボ群の8%（268例中21例）で報告され、化学療法群では、102例中1例も報告されませんでした。グレード1または2の甲状腺機能亢進症は、オブジーボ群の3%（268例中8例）、化学療法群の1%（102例中1例）で報告されました。試験3では、甲状腺機能低下症は、オブジーボ群の4.3%（117例中5例）で報告されました。甲状腺機能亢進症は、オブジーボ群の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

- 試験1と試験3（385例）では、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、血管炎がオブジーボ群の2%未満で報告されました。オブジーボが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、オブ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、オブジーボは、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、オブジーボの投与を受けている期間、および最後にオブ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

- オブ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。オブジーボは、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1では、重篤な副作用は、オブジーボ群の41%で報告されました。グレード3または4の副作用は、オブジーボ群の42%で報告されました。最も頻繁に報告されたグレード3または4の副作用は、オブジーボ群の2%以上5%未満で報告された腹痛、低ナトリウム血症、AST上昇、リパーゼ上昇でした。試験3では、重篤な副作用は、オブジーボ群の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

- オブジーボ群で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、試験1では、発疹（21%）でした。また、試験3では、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 7.5mg 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 1~2mg/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、あるいは致命的な肝毒性（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% で致命的な肝不全、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 1~2mg/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、あるいは致命的な免疫介在性皮膚炎（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 1～2mg/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臨床上必要な場合に、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、白血球破砕性血管炎、多形紅斑、乾癬、脾臓炎、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り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 3mg/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はブリストル・マイヤーズ スクイブ 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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ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を闘う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。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、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、がん免疫学の発展に尽力しています。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社について

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ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、ブリストル・マイヤーズ スクイブ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。