

2015年6月5日

各位

米国食品医薬品局（FDA）が未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした
オプジーボとYervoyの併用療法に関する生物学的製剤承認一部変更申請を受理

（ニュージャージー州プリンストン、2015年6月1日）ー Bristol・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、米国食品医薬品局（FDA）が、未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした、オプジーボ（一般名：ニボルマブ）と Yervoy（一般名：イピリムマブ）の併用療法の生物学的製剤承認一部変更申請（sBLA）を受領し、審査を開始したと発表しました。また、FDAはこの申請を優先審査の対象にも指定しました。FDAによる審査完了の目標期日は2015年9月30日です。この申請は、がん免疫療法薬の併用療法にとって、初めての薬事マイルストーンとなるものです。

2011年9月に小野薬品と Bristol・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、オプジーボを独占的に開発および商業化する権利を Bristol・マイヤーズ スクイブ社に供与しました。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、オプ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、オプジーボは2014年12月に Yervoy での治療後、かつ、BRAF V600 変異陽性の場合には、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・マイヤーズ スクイブ社が腎細胞がん（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・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6月1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。

米国食品医薬品局 (FDA) が未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした オブジーボと Yervoy の併用療法に関する生物学的製剤承認一部変更申請を受理

- **CheckMate-069 試験**で、オブジーボと **Yervoy** の併用療法が、未治療の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%**を達成しました。
- **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貫していました。
- この申請は、がん腫を問わず、がん免疫療法薬の併用療法にとって初めての薬事マイルストーンとなるものです。

(ニュージャージー州プリンストン、2015年6月1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 : ジョバンニ・カフォリオ) は本日、米国食品医薬品局 (FDA) が、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) の併用療法の生物学的製剤承認一部変更申請 (sBLA) を受領し、審査を開始したと発表しました。また、FDA はこの申請を優先審査の対象にも指定しました。FDA による審査完了の目標期日は2015年9月30日です。この申請は、がん免疫療法薬の併用療法にとって、初めての薬事マイルストーンとなるものです。

この新たな生物学的製剤承認一部変更申請 (sBLA) 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と **Yervoy** の併用療法を評価する無作為化試験である **CheckMate -069 試験**のデータを含んでいます。**CheckMate -069 試験**では、併用療法を受けた **BRAF** 野生型患者は、**Yervoy** 単剤療法を受けた患者と比較して、奏効率が改善しました。未治療の進行期悪性黒色腫患者において、オブジーボと **Yervoy** の併用療法は、完全奏効 **22%**を含む奏効率 **61%**を達成しました。安全性プロファイルは、オブジーボと **Yervoy** の併用療法に関してこれまでに報告された試験と一貫していました。

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。「私たちは、患者さんに長期生存の可能性をもたらすために、当社のがん免疫療法薬の併用療法を進める戦略をずっと探ってきました。**CheckMate -069 試験**で、オブジーボと **Yervoy** の併用療法は、進行期悪性黒色腫患者において標準治療を上回る有効性を示しました」。

オブジーボおよび 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。オブジーボと **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、日本でオブ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、オブ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、オブジーボは **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) からオブ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 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。

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と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、がん免疫学の科学の発展に尽力しています。

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、オプジーボ群の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プジーボ群の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、オプジーボ群の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1では、オプジーボ群の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、オプジーボ群の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1における肝機能検査値異常は、オプ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に適応としています。

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 7.5 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日当たりプレドニゾン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1～2mg/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、あるいは致死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 1~2 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 週間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。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社について

ブリistol・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istol・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、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。