

2015年9月29日

各位

ブリistol・マイヤーズスクイブ社 米国食品医薬品局（FDA）に対する
未治療の進行期悪性黒色腫患者における
オブジーボとヤーボイの併用療法に関する最新の申請状況を発表

（ニュージャージー州プリンストン、2015年9月25日）－ブリistol・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、未治療の進行期悪性黒色腫患者に対する重要な臨床試験である CheckMate-067 試験の臨床データを、オブジーボ（ニボルマブ）とヤーボイ（イピリムマブ）の併用療法に含むための生物学的製剤承認一部変更申請を、FDA が受理し審査を行うこと発表しました。また、FDA はこの申請を優先審査の対象に指定しました。FDA による審査完了の目標期日は 2016 年 1 月 23 日です。

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。欧州では、2015 年 6 月に BRAF 変異の有無にかかわらず、成人の進行期（切除不能または転移性）悪性黒色腫患者の治療薬として、2015 年 7 月には化学療法治療後の局所進行性または転移性の肺扁平上皮がんの治療薬として承認されました。

また、海外においては、現在ブリistol・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、小細胞肺癌、尿路上皮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、非小細胞肺癌、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、尿路上皮がん、膠芽腫を対象とした臨床試験を実施中です。

次頁以降にブリistol・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9月25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。

プリストル・マイヤーズ スクイブ社 米国食品医薬品局 (FDA) に対する 未治療の進行期悪性黒色腫患者における オブジーボとヤーボイの併用療法に関する最新の申請状況を発表

- 第Ⅲ相試験である CheckMate -067 試験のデータに基づく生物学的製剤承認一部変更を申請。
- FDA は、新たな治療の選択肢に対するニーズと、進行期悪性黒色腫において2つのがん免疫療法薬を併用することの臨床的ベネフィットの可能性により、本申請を優先審査対象に指定しました。

(ニュージャージー州プリンストン、2015年9月25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対する重要な臨床試験である CheckMate-067 試験の臨床データを、オブジーボ (ニボルマブ) とヤーボイ (イピリムマブ) の併用療法に含むための生物学的製剤承認一部変更申請を、FDA が受理し審査を行うこと発表しました。また、FDA はこの申請を優先審査の対象に指定しました。FDA による審査完了の目標期日は2016年1月23日です。

CheckMate-067 試験は、未治療の進行期悪性黒色腫の患者さんを対象として、オブジーボとヤーボイの併用療法またはオブジーボ単剤療法を、ヤーボイ単剤療法と比較評価した初めての第Ⅲ相臨床試験です。CheckMate-067 試験の結果、未治療の進行期悪性黒色腫の患者さんにおいて、オブジーボとヤーボイの併用療法またはオブジーボ単剤療法は、ヤーボイ単剤療法に対して、BRAF 変異に関わらず、優れた無増悪生存期間を示しました。もし承認されれば、この申請は、第Ⅱ相無作為化臨床試験である CheckMate -069 試験の抗腫瘍活性と安全性データに基づいて行われたオブジーボとヤーボイの併用療法についての当初の申請内容を拡大することになります。今回の提出の根拠となる CheckMate-067 試験には、無増悪生存期間と奏効率の比較データが含まれています。

プリストル・マイヤーズ スクイブ社 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-067 試験から得られた知見は、オブジーボとヤーボイという2つのがん免疫療法薬の併用療法が、進行期悪性黒色腫患者さんの予後を改善する可能性があり、この重篤な疾患をいかに治療するかについての基礎となる可能性があります。私たちはオブジーボとヤーボイの併用療法がこの疾患の患者さんに対して、病勢進行することなく生存期間を延長するなどの臨床的ベネフィットを得ることができました。私たちはこれらのデータを審査する上で、FDA と連携していきます」。

CheckMate-067 試験は継続しており、主要評価項目の一つである全生存期間に関して患者さんをフォローし続けています。

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。今年、米国で73,000人が悪性黒色腫の診断を受け、約10,000人が死亡す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、平均生存期間は歴史的にわずか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。

オプジーボおよびヤーボイについて

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。オプジーボとヤーボイは、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、オプジーボはヤーボイ（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。この適応は、奏効率と奏効期間に基づき、迅速審査にて承認されました。この適応の承認の継続条件は、検証試験において臨床的有用性を証明し記載することです。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。2015年6月19日、オプジーボは **BRAF 変異の有無にかかわらず**、成人の進行期（切除不能または転移性）悪性黒色腫患者の治療薬として欧州委員会から承認されました。これにより、欧州委員会から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。2015年7月20日、**Nivolumab BMS** は化学療法治療後の局所進行性または転移性肺扁平上皮がんの治療薬として承認されました。

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ヤーボイ 3mg/kg 単剤療法を承認しました。ヤーボイは現在、40 カ国以上で承認されています。

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 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（オプジーボ群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（オプジーボ群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（オプジーボ群16%に対して化学療法群5%）、総ビリルビン上昇（オプジーボ群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、オプジーボ群の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1におけるクレアチニン値上昇は、オプジーボ群の方が化学療法群よりも多く見られました（オプジーボ群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1では、グレード1または2の甲状腺機能低下症は、オプジーボ群の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、オプジーボ群の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

- 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。

ヤーボイ（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。

ヤーボイ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

ヤーボイを使用すると、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、ヤーボイ使用中止後、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、ヤーボイを完全に中止し、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してください。

以下の場合については、ヤーボイ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相試験でヤーボイ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。
- ヤーボイ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、ヤーボイを完全に中止し、副腎皮質ホルモン剤（1日当たりプレドニゾン1～2mg/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、ヤーボイ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相試験でヤーボイ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%で致死性肝不全、0.4%で入院が見られました。

- さらにヤーボイ投与群では、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。
- ヤーボイ投与前に、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、ヤーボイを完全に中止し、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。ヤーボイ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、ヤーボイ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、ヤーボイ（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相試験でヤーボイ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。
- ヤーボイ治療群において、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、ヤーボイを完全に中止し、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、ヤーボイ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相試験でヤーボイ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。

- ヤーボイ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、ヤーボイ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、ヤーボイ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相試験でヤーボイ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。
- ヤーボイ群において、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。
- ヤーボイ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、ヤーボイ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相試験でヤーボイ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。
- ヤーボイ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、ヤーボイ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、ヤーボイを完全に中止する必要があります。

妊婦・授乳婦

- ヤーボイは、FDA分類Cに区分されます。妊婦に対するヤーボイの投与については、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ヤーボイを使用してください。
- ヤーボイは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、ヤーボイは、母親から胎児に移行する可能性があります。
- ヤーボイ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、ヤーボイによって、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、ヤーボイ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

- ヤーボイ 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。

ヤーボイはブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニーの登録商標です。

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。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 スクイブ社と小野薬品工業の提携について

2011年、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、小野薬品工業と締結した提携契約により、当時、小野薬品工業がすべての権利を保有していた北米以外の地域のうち、日本、韓国、台湾を除く世界各国におけるオプジーボの開発・商業化に関する権利を獲得しました。2014年7月23日、ブリストル・マイヤーズスクイブ社と小野薬品工業は、この戦略的提携契約をさらに拡張し、日本、韓国、台湾のがん患者さん向けに複数の免疫療法薬を単剤療法および併用療法として共同開発・商業化することを合意しました。

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、オプジーボとヤーボイの併用療法が規制当局の承認を受ける保証はできません。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。