

2016年5月20日

各位

**欧州委員会が初めてで唯一のがん免疫療法薬の併用療法となる
オプジーボ[®]（一般名：ニボルマブ）とヤーボイ[®]（一般名：イピリムマブ）の併用療法を
進行期悪性黒色腫の治療薬として承認**

（ニュージャージー州プリンストン、2016年5月11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、欧州委員会（EC）が、進行期（切除不能または転移性）悪性黒色腫の成人患者の治療薬として、オプジーボとヤーボイの併用療法を承認したことを発表しました。欧州連合（EU）では、初めてで唯一承認された、2つのがん免疫療法薬の併用療法となります。今回の承認により、EUの28の加盟国すべてにおいて、オプジーボとヤーボイの併用療法の販売が可能になります。承認は、進行期悪性黒色腫患者において、**BRAF** 変異の有無にかかわらず、オプジーボとヤーボイの併用療法およびオプジーボ単剤療法が、ヤーボイ単剤療法と比較して優れた無増悪生存期間（PFS）と奏効率（ORR）を示した初の第Ⅲ相無作為化二重盲検臨床試験である **CheckMate -067** 試験の結果に基づいています。安全性プロファイルは、これまでに報告されたオプジーボとヤーボイの併用療法を評価した試験と一貫していました。治療に関連した有害事象のほとんどは、確立されたアルゴリズムを用いて管理されました。

現在、海外においては、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が、頭頸部がん、膠芽腫、小細胞肺がん、尿路上皮がん、肝細胞がん、食道がん、ホジキンリンパ腫、大腸がん、固形がん（トリプルネガティブ乳がん、胃がん、膵がん）、血液がんなどのがん腫を対象とし、オプジーボ単剤療法または他の治療薬との併用療法による臨床試験を実施中です。一方、日本では、小野薬品工業株式会社が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。2015年12月には、切除不能な進行・再発の非小細胞肺がんに対する承認を取得しました。また、腎細胞がんおよびホジキンリンパ腫についても承認申請済みであり、頭頸部がん、胃がん、食道がん、小細胞肺がん、肝細胞がん、膠芽腫、卵巣がん、尿路上皮がん、胆道がんなどを対象とした臨床試験を実施中です。

なお、日本では小野薬品工業株式会社はブリストル・マイヤーズ スクイブ社（およびその日本法人であるブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社）とがん患者さん向けに複数のがん免疫療法薬の共同開発、共同商業化、共同販売促進を含む戦略的提携関係を結んでいます。

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 2016 年 5 月 11 日(米国現地時間)に発表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。

欧州委員会、初めてで唯一のがん免疫療法薬の併用療法となる プリストル・マイヤーズ スクイブ社のオプジーボ[®] (一般名：ニボルマブ) と ヤーボイ[®] (一般名：イピリムマブ) の併用療法を進行期悪性黒色腫の治療薬として承認

- オプジーボとヤーボイの併用療法が、**BRAF** 変異の有無にかかわらず、切除不能または転移性悪性黒色腫患者の治療薬として承認されました。
- 今回の承認は、進行期悪性黒色腫患者の治療における新たな併用療法となるもので、異なる相補的免疫系経路を標的とする治療法の可能性を示しています。
- **EU** で 5 件目となるオプジーボの今回の承認により、**3** つの異なるがん腫において、欧州でがん闘うより多くの患者が、がん免疫療法による治療選択肢を利用できるようになります。

(ニュージャージー州プリンストン、2016 年 5 月 11 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、欧州委員会 (EC) が、進行期 (切除不能または転移性) 悪性黒色腫の成人患者の治療薬として、オプジーボとヤーボイの併用療法を承認したことを発表しました。欧州連合 (EU) では、初めてで唯一承認された、**2** つのがん免疫療法薬の併用療法となります。今回の承認により、**EU** の **28** の加盟国すべてにおいて、オプジーボとヤーボイの併用療法の販売が可能になります。承認は、進行期悪性黒色腫患者において、**BRAF** 変異の有無にかかわらず、オプジーボとヤーボイの併用療法およびオプジーボ単剤療法が、ヤーボイ単剤療法と比較して優れた無増悪生存期間 (PFS) と奏効率 (ORR) を示した初の第Ⅲ相無作為化二重盲検臨床試験である **CheckMate -067** 試験の結果に基づいています。安全性プロファイルは、これまでに報告されたオプジーボとヤーボイの併用療法を評価した試験と一貫していました。治療に関連した有害事象のほとんどは、確立されたアルゴリズムを用いて管理されました。

ザ・ロイヤル・マーズデン病院の医師で、今回の承認につながった臨床試験論文の筆頭著者であるジェームズ・ラーキン医師は、次のように述べています。「歴史的に、進行期悪性黒色腫は非常に治療の困難な病気です。しかし今、この承認によって、オプジーボとヤーボイという **2** つのがん免疫療法薬を組み合わせた治療の選択肢が、欧州の患者さんにもたらされました。この併用療法は、第Ⅲ相無作為化臨床試験において、ヤーボイ単剤療法と比較して無増悪生存期間と奏効率における優れた効果を示しました。これは、患者さんの転帰を改善する可能性を持つ重要な新しい治療選択肢であり、医療従事者や彼らが治療する患者さんにとって大変素晴らしいニュースです。」

CheckMate -067 試験では、未治療の進行期悪性黒色腫患者において、オプジーボとヤーボイの併用療法が、ヤーボイ単剤療法と比較して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 : **0.32-0.56**; $p < 0.0001$]) したのに対し、オプジーボ単剤療法は、ヤーボイ単剤療法と比較してリスクを **45%** 低減 (ハザード比 : **0.55** [99.5% 信頼区間 : **0.42-0.73**; $p < 0.0001$]) しました。最低 18 カ月の追跡調査において、PFS の中央値は、オプジーボとヤーボイの併用療法で **11.5** カ月 (95% 信頼区間 : **8.9-22.18**)、オプジーボ単剤療法で **6.9** カ月 (95% 信頼区間 : **4.3-9.5**) であったのに対し、ヤーボイ単剤療法では **2.89** カ月 (95% 信頼区間 : **2.8-3.4**) でした。オプジーボとヤーボイの併用療法とオプジーボ単剤療法は、ヤーボイ単剤療法 (19%) と比較してより高い ORR を示しました (ORR : 併用療法 **58%**、オプジーボ単剤療法 **44%** [各々、 $p < 0.0001$])。奏効期間の中央値は、オプジーボとヤーボイの併用療法では未達、オプジーボ単剤療法では **22.3** カ月、ヤーボイ単剤療法では **14.4** カ月でした。

CheckMate -067 試験の事前に計画された記述的解析データに基づき、**EC** はオプジーボとヤーボイの併用療法は **PD-L1** 発現率が低い患者でのみオプジーボ単剤療法と比較して **PFS** の延長が確立していたという医薬品委員会 (CHMP) の勧告を参考ステートメントとして広範な適応に付すことを

採用しました。本試験において、ORRは、全PD-L1発現レベルでオプジーボ単剤療法よりもオプジーボとヤーボイの併用療法で高くなりました。

また、今回の承認は、第II相臨床試験であるCheckMate-069試験の参考データにも基づいています。本試験の最低11カ月の追跡調査では、BRAF野生型の進行期悪性黒色腫患者において、主要評価項目であるORRがヤーボイ単剤療法群で11%（95%信頼区間：3-25.4）であったのに対し、オプジーボとヤーボイの併用療法では61%（95%信頼区間：48.9-72.4）でした。12カ月および18カ月時点の推定生存率は、オプジーボとヤーボイの併用療法でそれぞれ79%（95%信頼区間：67-87）と73%（95%信頼区間：61-82）、ヤーボイ単剤療法ではそれぞれ62%（95%信頼区間：44-75）と56%（95%信頼区間：39-70）でした。全生存率のデータは、BRAF野生型の進行期悪性黒色腫患者の事前に計画された探索的解析に基づいています。

ブリストル・マイヤーズスクイブ社のシニア・バイスプレジデント兼Commercialization, Policy and Operations担当責任者であるエマニュエル・ブリンは次のように述べています。「本日の進行期悪性黒色腫患者さんの治療におけるオプジーボとヤーボイの併用療法の承認は、患者さんの転帰を改善する可能性がある革新的な治療法を開発するという当社の目標を後押しするものです。オプジーボとヤーボイの併用療法は、承認された初めてで唯一のがん免疫療法薬の併用療法であり、ヤーボイ単剤療法と比較して優れた効果をもたらす唯一の治療法です。私たちは、この新たな併用療法を欧州の進行期悪性黒色腫患者さんに提供できることに大きな喜びを感じています。」

重要な第III相臨床試験においてヤーボイと比較して示された優れた有効性に基づく承認

CheckMate-067試験は、BRAF V600変異陽性とBRAF野生型の双方を含む未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として、オプジーボとヤーボイの併用療法またはオプジーボ単剤療法を、ヤーボイ単剤療法と比較評価した第III相無作為化二重盲検臨床試験です。945例の患者が、オプジーボとヤーボイの併用療法（オプジーボ1 mg/kgとヤーボイ3 mg/kgを3週間ごとに4回投与した後、オプジーボ3 mg/kgを2週間ごとに投与、314例）、オプジーボ単剤療法（オプジーボ3 mg/kgを2週間ごとに投与、316例）、またはヤーボイ単剤療法（ヤーボイ3 mg/kgを3週間ごとに4回投与した後、プラセボを2週間ごとに投与、315例）のいずれかに無作為に割り付けられました。無作為化は、PD-L1発現（5%以上 vs 5%未満）、BRAF変異状態、および米国がん合同委員会（AJCC）病期分類システムのM分類によって層別化されました。患者の治療は、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで継続されました。主要評価項目は、無増悪生存期間（PFS）および全生存期間（OS）でした。本試験は継続中であり、患者はOSについて追跡調査されています。本試験では、奏効率（ORR）および奏効期間も評価されました。

本試験の結果から、ヤーボイ単剤療法と比較して、オプジーボとヤーボイの併用療法（ $p < 0.0001$ ）およびオプジーボ単剤療法（ $p < 0.0001$ ）を受けた進行期悪性黒色腫患者において、統計的に有意なPFSの改善が示されました。最低18カ月の追跡調査では、未治療の進行期悪性黒色腫患者において、オプジーボとヤーボイの併用療法がヤーボイ単剤療法と比較して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：0.32-0.56; $p < 0.0001$]）したのに対し、オプジーボ単剤療法はヤーボイ単剤療法と比較してリスクを45%低減（ハザード比：0.55 [99.5%信頼区間：0.42-0.73; $p < 0.0001$]）しました。最低18カ月の追跡調査において、PFSの中央値はオプジーボとヤーボイの併用療法で11.5カ月（95%信頼区間：8.9-22.18）、オプジーボ単剤療法で6.9カ月（95%信頼区間：4.3-9.5）に対し、ヤーボイ単剤療法では2.89カ月（95%信頼区間：2.8-3.4）でした。

オプジーボとヤーボイの併用療法とオプジーボ単剤療法は、ヤーボイ単剤療法（19%）と比較してより高いORRを示しました（ORR：併用療法58%、オプジーボ単剤療法44% [各々、 $p < 0.0001$]）。オプジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者のうち、38例（12%）が完全奏効を達成し、143例（46%）が部分奏効を達成しました。オプジーボ単剤療法では、31例（10%）が完全奏効、107例（34%）が部分奏効を達成しました。これに対し、ヤーボイ単剤療法を受けた患者では、完全奏効は7例（2%）、部分奏効は53例（17%）でした。オプジーボとヤーボイの併用療法において奏効期間の中央値は未達（0+ - 24+ カ月）、オプジーボ単剤療法では22.3カ月（0+ - 23+ カ月）、ヤーボイ単剤療法では14.4カ月（1.4 - 22.3+ カ月）でした。

CheckMate-069試験は、未治療の切除不能または転移性悪性黒色腫患者142例を対象に、オプジーボとヤーボイの併用療法とヤーボイ単剤療法を比較評価した第II相二重盲検無作為化臨床試験です。本試験には、BRAF V600変異陽性とBRAF野生型の進行期悪性黒色腫の患者が組み入れられ、無作為化はBRAF変異状態によって層別化されました。主要評価項目はBRAF野生型患者における

ORRでした。副次的評価項目には、BRAF 野生型の患者における PFS、BRAF V600 変異陽性の患者における ORR、および安全性が含まれました。全生存期間は、探索的評価項目でした。治療は、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで継続されました。本試験の最低 11 カ月の追跡調査では、BRAF 野生型の進行期悪性黒色腫患者において、オプジーボとヤーボイの併用療法が 61% (95% 信頼区間：48.9-72.4) の ORR を示したのに対し、ヤーボイ単剤療法群の ORR は 11% (95% 信頼区間：3-25.4) でした。12 カ月および 18 カ月時点の推定生存率は、オプジーボとヤーボイの併用療法でそれぞれ 79% (95% 信頼区間：67-87) と 73% (95% 信頼区間：61-82)、ヤーボイ単剤療法ではそれぞれ 62% (95% 信頼区間：44-75) と 56% (95% 信頼区間：39-70) でした。

オプジーボとヤーボイの併用療法を評価した 3 件の臨床試験に基づくプールされたデータセットでは、最も多く認められた副作用 (10%以上) は発疹 (51%)、疲労 (43%)、下痢 (42%)、そう痒症 (35%)、悪心 (25%)、発熱 (19%)、食欲減退 (15%)、甲状腺機能低下症 (15%)、嘔吐 (14%)、大腸炎 (14%)、腹痛 (13%)、関節痛 (11%)、頭痛 (11%) でした。副作用の大半は軽度から中等度のものでした (グレード 1 または 2)。CheckMate -067 試験でオプジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者 313 例のうち、151 例 (48%) で、グレード 3 または 4 の副作用の最初の発現が併用療法の初期段階で認められました。この患者群で単剤療法の段階まで治療を継続した 147 例の患者のうち、37 例 (25%) で、1 種類以上のグレード 3 または 4 の副作用が単剤療法による治療段階で発現しました。

進行期悪性黒色腫 (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、この疾患の中でも最も致死性が高く、皮膚表面だけでなく、リンパ節、肺、脳、その他の部位など、他の臓器にもがんが転移した状態です。悪性黒色腫は欧州で 9 番目に多いがん腫で、毎年推定 10 万人が新たに罹患し、2 万人以上が死亡しています。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社とがん免疫療法：最新のがん研究の進歩

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、がん治療の未来に関し、がん免疫療法に注力するというビジョンを持っています。がん免疫療法は現在、特定のがん腫に対し、手術、放射線療法および化学療法と並ぶ、主要な治療選択肢と考えられています。

当社は、研究中および承認済みのがん免疫療法薬に関する包括的な臨床ポートフォリオを有しており、その多くが自社研究員によって創薬・開発されました。当社は、研究をリードしており、2 つのがん免疫治療薬の併用療法について初めて規制当局の承認を取得しました。今後も、がんにおける併用療法の役割について研究を継続します。

学術界や大小のバイオテクノロジー企業と提携し、新たな治療選択肢を臨床現場に提供することを目的として、がん免疫療法薬とその他の治療薬との併用療法の研究も行っています。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、治療困難ながん腫における生存期間の向上とがん患者さんの生活の質の向上に取り組んでいます。

オプジーボについて

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、腫瘍が免疫系から攻撃されないようにします。オプジーボは、活性 T 細胞に発現するチェックポイント受容体 PD-1 に結合する PD-1 免疫チェックポイント阻害薬であり、PD-L1 と PD-L2 の結合をブロックし、抗腫瘍免疫応答の阻害を含む免疫系における PD-1 経路の抑制シグナルを防止します。

オプジーボの広範なグローバル開発プログラムは、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の、がん免疫療法の背後にある生物学への理解に基づいています。当社は、研究の最前線に立ち、がん免疫治療の可能性を探り、治療困難ながんにおける生存期間の延長を目指して取り組んでいます。この科学的専門知識は、様々ながん腫に対し全生存期間を主要評価項目として実施されている多岐にわたる第 III 相臨床試験などのオプジーボの開発プログラムの基盤となっています。オプジーボの臨床試験は、臨床的かつ科学的にバイオマーカーの役割を理解すること、PD-L1 の発現によりオプジーボが患者にどのような利益をもたらすかを理解することに役立っています。今日に至るまで、オプジーボの臨床試験プログラムには、18,000 人以上の患者が参加しています。

オプジーボは、2014年7月に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剤で、現在、米国、日本、EU を含め 50 カ国で当局から承認されています。

米国 FDA が承認した適応症

※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。

オプジーボ[®]（ニボルマブ）は、単剤療法として、**BRAF V600** 野生型の切除不能または転移性の悪性黒色腫患者を適応としています。

オプジーボ[®]（ニボルマブ）は、単剤療法として、**BRAF V600** 変異陽性で切除不能または転移性の悪性黒色腫患者を適応としています。この適応は、無増悪生存期間に基づき、迅速審査により承認されました。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。

オプジーボ[®]（ニボルマブ）は、ヤーボイ[®]（イピリムマブ）との併用療法として、切除不能または転移性の悪性黒色腫患者を適応としています。この適応は、無増悪生存期間に基づき、迅速審査により承認されました。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。

オプジーボ[®]（ニボルマブ）は、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が認められた進行・再発の非小細胞肺癌患者（**NSCLC**）を適応としています。**EGFR** 変異または **ALK** 転座を有する患者さんは、オプジーボによる治療の前に、これらの異常に対して **FDA** が承認した治療を行い、病勢進行が認められた場合に限られます。

オプジーボ[®]（ニボルマブ）は、血管新生阻害薬での治療歴を有する進行期腎細胞がん（**RCC**）患者の治療を適応としています。

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。

警告：免疫介在性副作用

ヤーボイを使用すると、重度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度の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）、神経障害および内分泌障害です。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（**LFTs**）、副腎皮質刺激ホルモン（**ACTH**）レベル、および甲状腺機能検査を含む生化学検査の評価を行う必要があります。

重度の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。

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免疫介在性肺臓炎が報告されました。固形がんを対象とした臨床試験において、オプジーボで致死的な免疫介在性肺臓炎が報告されました。また、**Checkmate 069** 試験では 6 例が呼吸器症状が回復することなく死亡しました。患者に肺臓炎の徴候がないか、X 線画像や症状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てください。グレード 3 または 4 の肺臓炎については、投与を完全に中止し、グレード 2 に回復するまで投与を中断してください。**Checkmate 069** 試験および **067** 試験において、免疫介在性肺臓炎がオプジーボとヤーボイ併用療法群の 6%（407 例中 25 例）で発生し、

うち致死例は1例、グレード3は6例、グレード2は17例、グレード1は1例でした。Checkmate 037 試験、066 試験および067 試験において、免疫介在性肺臓炎がオプジーボ投与群の1.8% (787 例中14 例) で発生しました。うちグレード3は2例、グレード2は12例でした。Checkmate 057 試験では、間質性肺疾患を含む免疫介在性肺臓炎が3.4% (287 例中10 例) で発生しました。うちグレード3は5例、グレード2は2例、グレード1は3例でした。Checkmate 025 試験では、間質性肺疾患を含む肺臓炎がオプジーボ投与群の5% (406 例中21 例)、エベロリムス投与群の18% (397 例中73 例) で報告されました。免疫介在性肺臓炎がオプジーボ投与群の4.4% (406 例中18 例) で発生しました。うちグレード4は1例、グレード3は4例、グレード2は12例、グレード1は1例でした。

免疫介在性大腸炎

免疫介在性大腸炎がオプジーボの投与により発生する可能性があります。大腸炎の徴候および症状について、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てください。単剤投与の場合、グレード2または3については、投与を中断してください。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。ヤーボイとの併用療法の場合、グレード2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、あるいはオプジーボ投与再開に伴う再発については、オプジーボの投与を完全に中止してください。Checkmate 069 試験および067 試験では、オプジーボとヤーボイ併用療法群の56% (407 例中228 例) で下痢または大腸炎が発生しました。免疫介在性の大腸炎が26% (407 例中107 例) で発生しました。うちグレード4は2例、グレード3は60例、グレード2は32例、グレード1は13例でした。Checkmate 037 試験、066 試験および067 試験では、オプジーボ投与群の31% (787 例中242 例) で下痢または大腸炎が発生しました。免疫介在性大腸炎が4.1% (787 例中32 例) で発生しました。うちグレード3は20例、グレード2は10例、グレード1は2例でした。Checkmate 057 試験では、オプジーボ投与群の17% (287 例中50 例) で下痢または大腸炎が発生しました。免疫介在性大腸炎が2.4% (287 例中7 例) で発生しました。うちグレード3は3例、グレード2は2例、グレード1は2例でした。Checkmate 025 試験では、オプジーボ投与群の25% (406 例中100 例)、エベロリムス投与群の32% (397 例中126 例) で下痢または大腸炎が発生しました。免疫介在性下痢または大腸炎がオプジーボ投与群の3.2% (406 例中13 例) で発生しました。うちグレード3は5例、グレード2は7例、グレード1は1例でした。

異なる第Ⅲ相試験でヤーボイ3 mg/kgの投与を受けた患者において、重度、生命を脅かすもの、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%) で発生しました。臨床試験全体 (511 例) でヤーボイを投与された患者において、5例 (1%) で腸穿孔が発生し、4例 (0.8%) が合併症で死亡し、26例 (5%) が重度の腸炎により入院しました。

免疫介在性肝炎

免疫介在性肝炎がオプジーボの投与により発生する可能性があります。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てください。グレード2については投与を中断し、グレード3または4の免疫介在性肝炎については投与を完全に中止してください。Checkmate 069 試験および067 試験において、免疫介在性肝炎がオプジーボとヤーボイ併用療法群の13% (407 例中51 例) で発生しました。うちグレード4は8例、グレード3は37例、グレード2は5例、グレード1は1例でした。Checkmate 037 試験、066 試験および067 試験において、免疫介在性肝炎がオプジーボ投与群の2.3% (787 例中18 例) で発生しました。うちグレード4は3例、グレード3は11例、グレード2は4例でした。Checkmate 057 試験では、1例 (0.3%) で免疫介在性肝炎が発生しました。Checkmate 025 試験において、ベースラインと比較した肝機能検査値異常がオプジーボ投与群とエベロリムス投与群で発生し、AST 上昇 (オプジーボ投与群 33% vs エベロリムス投与群 39%)、アルカリホスファターゼ上昇 (同 32% vs 32%)、ALT 上昇 (同 22% vs 31%)、総ビリルビン上昇 (同 9% vs 3.5%) が報告されました。全身の免疫抑制治療を必要とす

る免疫介在性肝炎はオブジーボ投与群の 1.5% (406 例中 6 例) で発生しました。うちグレード 3 は 5 例、グレード 2 は 1 例でした。

異なる第Ⅲ相試験でヤーボイ 3 mg/kg の投与を受けた患者において、重度、生命を脅かすもの、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% で入院しました。

免疫介在性皮膚炎

異なる第Ⅲ相試験でヤーボイ 3 mg/kg の投与を受けた患者において、重度、生命を脅かすもの、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・出血の兆候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、重度の皮膚炎により、1 例が入院しました。

免疫介在性神経障害

異なる第Ⅲ相試験でヤーボイ 3 mg/kg の投与を受けた患者において、致死的なギランバレー症候群が 1 例、重度 (グレード 3) の末梢運動神経障害が 1 例報告されました。

免疫介在性内分泌障害

下垂体炎、副腎機能不全、甲状腺障害、1 型糖尿病がオブジーボの投与により発生する可能性があります。投与中および投与後に下垂体炎や副腎機能不全の徴候や症状を、投与前および投与期間中は定期的に甲状腺機能を、および高血糖をモニターしてください。グレード 2 以上の下垂体炎については、副腎皮質ホルモン剤を投与してください。グレード 2 または 3 については投与を中断し、グレード 4 については投与を完全に中止してください。グレード 3 または 4 の副腎機能不全については、副腎皮質ホルモン剤を投与してください。グレード 2 については投与を中断し、グレード 3 または 4 については投与を完全に中止してください。甲状腺機能低下症については、ホルモン補充療法を行ってください。甲状腺機能亢進症をコントロールするためには、内科的治療を開始してください。1 型糖尿病については、インスリンを投与してください。グレード 3 の高血糖症についてはオブジーボの投与を中断し、グレード 4 の高血糖症については投与を完全に中止してください。

Checkmate 069 試験および 067 試験において、下垂体炎がオブジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者の 9% (407 例中 36 例) で発生し、グレード 3 は 8 例、グレード 2 は 25 例、グレード 1 は 3 例でした。Checkmate 037 試験、066 試験および 067 試験において、下垂体炎がオブジーボ投与群の 0.9% (787 例中 7 例) で発生しました。うちグレード 3 は 2 例、グレード 2 は 3 例、グレード 1 は 2 例でした。Checkmate 025 試験において、下垂体炎がオブジーボ投与群の 0.5% (406 例中 2 例) で発生しました。グレード 3 は 1 例、グレード 1 は 1 例でした。Checkmate 069 試験および 067 試験において、副腎機能不全がオブジーボとヤーボイ併用療法群の 5% (407 例中 21 例) で発生しました。うちグレード 4 は 1 例、グレード 3 は 7 例、グレード 2 は 11 例、グレード 1 は 2 例でした。Checkmate 037、066 試験および 067 試験において、副腎機能不全がオブジーボの投与を受けた患者の 1% (787 例中 8 例) で発生しました。うちグレード 3 は 2 例、グレード 2 は 5 例、グレード 1 は 1 例でした。Checkmate 057 試験で副腎機能不全がオブジーボの投与を受けた患者の 0.3% (287 例中 1 例) で発生しました。Checkmate 025 試験において、副腎機能不全がオブジーボの投与を受けた患者の 2.0% (406 例中 8 例) で発生しました。うちグレード 3 は 3 例、グレード 2 は 4 例、グレード 1 は 1 例でした。Checkmate 069 試験および 067 試験において、甲状腺機能低下症および甲状腺炎がオブジーボとヤーボイの併用療法群の 22% (407 例中 89 例) で発生しました。うちグレード 3 は 6 例、グレード 2 は 47 例、グレード 1 は 36 例でした。甲状腺機能亢進症は 8% (407 例中 34 例) で発生し、うちグレード 3 は 4 例、グレード 2 は 17 例、グレード 1 は 13 例でした。Checkmate 037 試験、066 試験および 067 試験において、甲状腺機能低下症および甲状腺炎がオブジーボ投与群の 9% (787 例中 73 例) で発生しました。うちグレード 3 は 1 例、グレード 2 は 37 例、グレード 1 は 35 例でした。甲状腺機能亢進症はオブジーボ投与群の 4.4% (787 例中 35 例) で発生しました。うちグレード 3 は 1 例、グレード 2 は 12 例、グレード 1 は 22 例でした。

Checkmate 057 試験において、甲状腺炎を含むグレード1または2の甲状腺機能低下症がオプジーボ投与群の7% (287例中20例) で発生し、甲状腺刺激ホルモン上昇がオプジーボ投与群の17%で発生しました。グレード1および2の甲状腺機能亢進症が1.4% (287例中4例) で発生しました。Checkmate 025 試験において、甲状腺疾患がオプジーボ投与群の11% (406例中43例) で発生し、うちグレード3が1例、エベロリムス群3.0% (397例中12例) で発生しました。甲状腺機能低下症および甲状腺炎がオプジーボ投与群の8% (406例中33例) で発生し、うちグレード3が2例、グレード2が17例、グレード1が14例でした。甲状腺機能亢進症はオプジーボ投与群の2.5% (406例中10例) で発生し、うちグレード2は5例、グレード1は5例でした。Checkmate 069 試験および067 試験において、真性糖尿病または糖尿病性ケトアシドーシスが1.5% (407例中6例) で発生しました。うちグレード4は3例、グレード3は1例、グレード2は1例、グレード1は1例でした。Checkmate 037 試験、066 試験および067 試験において、真性糖尿病または糖尿病性ケトアシドーシスがオプジーボ投与群の0.8% (787例中6例) で発生しました。うちグレード3は2例、グレード2は3例、グレード1は1例でした。Checkmate 025 試験において、高血糖症の有害事象が9% (406例中37例) で発生しました。真性糖尿病または糖尿病性ケトアシドーシスがオプジーボ投与群の1.5% (406例中6例) で発生しました。うちグレード3は3例、グレード2は2例、グレード1は1例でした。

異なる第Ⅲ相試験でヤーボイ 3 mg/kg の投与を受けた患者において、重度または生命を脅かす免疫介在性内分泌障害 (入院や緊急の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%) で発生しました。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、重度の内分泌障害のために入院しました。

免疫介在性腎炎および腎機能障害

免疫介在性腎炎がオプジーボの投与により発生する可能性があります。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、投与を中断し、副腎皮質ホルモン剤を投与してください。悪化した場合、または改善が見られない場合は、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、投与を完全に中止してください。Checkmate 069 試験および067 試験において、免疫介在性腎炎および腎機能障害が2.2% (407例中9例) で発生しました。うちグレード4は4例、グレード3は3例、グレード2は2例でした。Checkmate 037 試験、066 試験および067 試験において、オプジーボ投与群の5% (787例中40例) で腎炎および腎機能障害が発生しました。免疫介在性腎炎および腎機能障害が0.8% (787例中6例) で発生しました。うちグレード3は4例、グレード2は2例でした。Checkmate 057 試験において、グレード2の免疫介在性腎機能障害がオプジーボ投与群の0.3% (287例中1例) で発生しました。Checkmate 025 試験では、腎損傷がオプジーボ投与群の7% (406例中27例)、エベロリムス投与群の3.0% (397例中12例) で発生しました。免疫介在性腎炎および腎機能障害がオプジーボ投与群の3.2% (406例中13例) で発生しました。うちグレード5は1例、グレード4は1例、グレード3は5例、グレード2は6例でした。

免疫介在性発疹

免疫介在性発疹がオプジーボの投与により発生する可能性があります。オプジーボの臨床プログラムにおいて、重度の発疹 (致死的な中毒性表皮壊死症のまれなケースを含む) が発生しました。発疹に対して患者さんをモニターしてください。グレード3または4の発疹については、副腎皮質ホルモン剤を投与してください。グレード3については投与を中断し、グレード4については投与を完全に中止してください。Checkmate 069 試験および067 試験において、免疫介在性発疹がオプジーボとヤーボイ併用療法群の22.6% (407例中92例) で発生しました。うちグレード3は15例、グレード2は31例、グレード1は46例でした。Checkmate 037 試験、066 試験および067 試験において、免疫介在性発疹がオプジーボ投与群の9% (787例中72例) で発生しました。うちグレード3は7例、グレード2は15例、グレード1は50例でした。Checkmate 057 試験において、グレード3の4例を含む免疫介在性発疹がオプジーボ投与群の6% (287例中17例) で発生しました。Checkmate 025 試験では、発疹がオプジーボ投与群の28% (406例中112例)、エベロリムス投与

群の 36% (397 例中 143 例) で発生しました。免疫介在性発疹 (副腎皮質ホルモン剤を全身または局所的に投与した発疹と定義) がオブジーボ投与群の 7% (406 例中 30 例) で発生しました。うちグレード 3 は 4 例、グレード 2 は 7 例、グレード 1 は 19 例でした。

免疫介在性脳炎

オブジーボの治療に際して、免疫介在性脳炎が発生する可能性があります。中等度から重度の神経疾患の徴候や症状が新たに発現した患者に対しては、オブジーボの投与を中断し、他の原因を排除して評価を行ってください。他の病因が排除された場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与し、免疫介在性脳炎に対するオブジーボの投与を完全に中止してください。Checkmate 067 試験では、脳炎がオブジーボとヤーボイの併用療法群で 1 例 (0.2%) 認められました。Checkmate 057 試験では、致死的な辺縁系脳炎がオブジーボ投与群の 1 例 (0.3%) で発生しました。

その他の免疫介在性副作用

副作用の重症度に基づき、投与を完全に中止または中断し、高用量の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。オブジーボ投与群の 1.0%未満において、以下の免疫介在性副作用が発生しました：ぶどう膜炎、膝炎、顔面および外転神経不全麻痺、脱髄、リウマチ性多発性筋炎、自己免疫性神経障害、ギランバレー症候群、下垂体機能低下症、全身性炎症反応症候群、胃炎、十二指腸炎、サルコイドーシスが発生しました。オブジーボが 3 mg/kg と 10 mg/kg 単剤投与された臨床試験で、臨床的に著しく発生した次の免疫介在性副作用が確認されました：運動機能障害、血管炎および筋無力症候群。

インフュージョン・リアクション

重度のインフュージョン・リアクションは、オブジーボの臨床試験において患者の 1%未満で報告されています。グレード 3 または 4 のインフュージョン・リアクションについては、オブジーボの投与を中止してください。グレード 1 または 2 については、中断するか、もしくは投与速度を下げてください。Checkmate 069 試験および 067 試験において、インフュージョン関連のリアクションがオブジーボとヤーボイ併用療法群の 2.5% (407 例中 10 例) で発生しました。グレード 2 は 6 例、グレード 1 は 4 例でした。Checkmate 037 試験、066 試験および 067 試験において、インフュージョン関連のリアクションがオブジーボ投与群の 2.7% (787 例中 21 例) で発生しました。グレード 3 は 2 例、グレード 2 は 8 例、グレード 1 は 11 例でした。Checkmate 057 試験では、副腎皮質ホルモン剤の投与が必要なグレード 2 のインフュージョン・リアクションがオブジーボ投与群の 1.0% (287 例中 3 例) で発生しました。Checkmate 025 試験では、過敏症/インフュージョン関連リアクションがオブジーボ投与群の 6% (406 例中 25 例)、エベロリムス投与群の 1.0% (397 例中 4 例) で発生しました。

胚・胎児毒性

作用機序に基づき、オブジーボおよびヤーボイは、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。妊娠の可能性がある女性には、オブジーボまたはヤーボイを含む併用療法の投与を受けている期間、およびオブジーボを最後に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

オブジーボまたは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。抗体を含む多くの薬剤は母乳に移行します。オブジーボを含む治療は、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。ヤーボイでの治療中や最終の投与後 3 カ月間は授乳を中止するよう助言してください。

重篤な副作用

Checkmate 067 試験において、オブジーボとヤーボイの併用療法群において、オブジーボ単剤療法群と比較して、重篤な副作用 (併用療法群 73%に対し、単剤療法群 37%)、投与の完全な中止につながった副作用 (併用療法群 43%に対し、単剤療法群 14%)、投与の遅延 (併用療法群 55%に対し、単剤療法群 28%)、およびグレード 3 または 4 の副作用 (併用療法群 72%に対し、単剤療法群

44%) のそれぞれでより多く認められました。オブジーボとヤーボイの併用療法群とオブジーボ単剤療法群で最も多く (10%以上) 認められた重篤な副作用はそれぞれ、下痢 (併用療法群 13%に対し、単剤療法群 2.6%)、大腸炎 (併用療法群 10%に対し、単剤療法群 1.6%)、および発熱 (併用療法群 10%に対し、単剤療法群 0.6%) でした。Checkmate 037 試験において、オブジーボ投与群の 41% で重篤な副作用が報告されました。グレード 3 または 4 の副作用は、オブジーボ投与群の 42% で報告されました。オブジーボ投与群の 2% 以上 5% 未満で最も多く報告されたグレード 3 または 4 の副作用は、腹痛、低ナトリウム血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 上昇、リパーゼ上昇でした。Checkmate 066 試験において、オブジーボ投与群の 36% で重篤な副作用が報告されました。グレード 3 または 4 の副作用は、オブジーボ投与群の 41% で報告されました。オブジーボ投与群の 2% 以上で最も多く報告されたグレード 3 または 4 の副作用は、ガンマグルタミントランスフェラーゼ上昇 (3.9%) および下痢 (3.4%) でした。Checkmate 057 試験において、オブジーボ投与群の 47% で重篤な副作用が報告されました。2% 以上で最も多く報告された重篤な副作用は、肺炎、肺塞栓症、呼吸困難、胸水、呼吸不全でした。Checkmate 025 試験において、オブジーボ投与群の 47% で重篤な副作用が報告されました。2% 以上で最も多く報告された重篤な副作用は、急性腎損傷、胸水、肺炎、下痢、高カルシウム血症でした。

一般的な副作用

Checkmate 067 試験において、オブジーボとヤーボイ併用療法群で最も一般的に (20%以上) 報告された副作用は、疲労 (59%)、発疹 (53%)、下痢 (52%)、悪心 (40%)、発熱 (37%)、嘔吐 (28%)、呼吸困難 (20%) でした。オブジーボ投与群で最も一般的に (20%以上) 報告された副作用は、疲労 (53%)、発疹 (40%)、下痢 (31%)、悪心 (28%) でした。Checkmate 037 試験において、オブジーボ投与群で最も一般的に (20%以上) 報告された副作用は、発疹 (21%) でした。Checkmate 066 試験において、オブジーボ投与群とダカルバジン投与群で最も一般的に (20%以上) 報告された副作用は、疲労 (オブジーボ投与群 49%に対し、ダカルバジン投与群 39%)、筋骨格痛 (同 32% vs 25%)、発疹 (同 28% vs 12%)、およびそう痒症 (同 23% vs 12%) でした。Checkmate 057 試験において、オブジーボ投与群で最も一般的に (20%以上) 報告された副作用は、疲労 (49%)、筋骨格痛 (36%)、咳 (30%)、食欲減退 (29%)、便秘 (23%) でした。Checkmate 025 試験において、オブジーボ投与群とエベロリムス投与群で最も一般的に (20%以上) 報告された副作用は、無力症 (オブジーボ投与群 56% vs エベロリムス投与群 57%)、咳 (同 34% vs 38%)、悪心 (同 28% vs 29%)、発疹 (同 28% vs 36%)、呼吸困難 (同 27% vs 31%)、下痢 (同 25% vs 32%)、便秘 (同 23% vs 18%)、食欲減退 (同 23% vs 30%)、背部痛 (同 21% vs 16%)、関節痛 (同 20% vs 14%) でした。

異なるヤーボイ 3 mg/kg 投与の第Ⅲ相試験で、ヤーボイ 3 mg/kg の投与を受けた患者において最も一般的 (5%以上) に報告された副作用は、疲労 (41%)、下痢 (32%)、そう痒症 (31%)、発疹 (29%)、大腸炎 (8%) でした。

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ブジーボの開発・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バイオフーマ製薬企業です。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社に関する詳細については、BMS.com をご覧くださいるか、[LinkedIn](#)、[Twitter](#)、[YouTube](#) および [Facebook](#) 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、開発および商業化について、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。本プレスリリースの将来予測に関する記述は、ブリistol・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istol・マイヤーズ スクイブ社の2015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istol・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。