

2015年11月25日

各位

オブジーボ単剤およびオブジーボとヤーボイの併用療法の新たな長期データが
進行期悪性黒色腫の全治療ラインにわたる生存ベネフィットを示す

(ニュージャージー州プリンストン、2015年11月18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、CheckMate -066 試験より、未治療の BRAF 野生型進行期悪性黒色腫に対するオブジーボの新たな長期データを発表しました。

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、また、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。さらに、2015年10月に、BRAF V600 野生型で切除不能または転移性の悪性黒色腫患者を対象としたオブジーボとヤーボイの併用療法が承認されました。また同月、FDA から治療歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する適応拡大の承認を取得しました。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 ブリストル・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。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、卵巣がんなど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、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が2015年11月18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。

オプジーボ単剤およびオプジーボとヤーボイの併用療法の新たな長期データが 進行期悪性黒色腫の全治療ラインにわたる生存ベネフィットを示す

- 第Ⅲ相臨床試験である CheckMate -066 試験で、PD-1 チェックポイント阻害薬として初めてそして唯一、2年の全生存期間データ(2年時点で患者の60%近くが生存)を示しました。
- オプジーボとヤーボイの併用療法に関する最も長期のフォローアップデータを有する 004 試験で、第Ⅰ相臨床試験の全投与量群にわたり 68%の3年全生存率を達成しました。

(ニュージャージー州プリンストン、2015年11月18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、CheckMate -066 試験より、未治療の BRAF 野生型進行期悪性黒色腫に対するオプジーボの新たな長期データを発表しました。当該臨床試験では、2年生存率がオプジーボ群で 57.7%、ダカルバジン群で 26.7% となり、引き続きオプジーボはダカルバジンに対して全生存期間の優位性を示しました。オプジーボの安全性プロファイルは、これまでの試験と一貫していました。CheckMate -066 試験の2年生存率および安全性データは、進行期悪性黒色腫の1次治療における、PD-1 免疫チェックポイント阻害薬として最長の無作為化試験の追跡調査データです。これらのデータは、11月18日~21日までカリフォルニア州サンフランシスコで開催される Society for Melanoma Research (SMR) 2015 International Congress において、late-breaking presentation で発表されます。

また、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、切除不能または転移性悪性黒色腫患者を対象とした、オプジーボとヤーボイの併用療法を評価した 004 試験の第Ⅰ相試験の様々なコホートから、最長3年の全生存期間を含む最新データを発表する予定です。第Ⅰb相臨床試験である 004 試験は、オプジーボとヤーボイの併用療法の承認の Proof of Concept となった用量探索臨床試験です。

ブリストル・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であるマイケル・ジョルダーノ (M.D.) は、次のように述べています。「SMR で発表された私たちのがん免疫療法薬であるオプジーボの単剤療法およびヤーボイとの併用療法における長期生存データは、私たちの進行期悪性黒色腫患者さんの予後改善のための継続的な取り組みを示しています。オプジーボとヤーボイの併用療法は、一定の患者さんに奏効期間と長期生存をもたらす説得力ある有望性を示しており、単剤としても、オプジーボとヤーボイは、適格な患者さんにおける進行期悪性黒色腫の継続的治療の中心的存在として、引き続き重要な役割を担います」。

悪性黒色腫の世界的な発症率は過去30年間に上昇しており、最近の治療の進歩にもかかわらず、進行期または転移性疾患を有する患者さんは、多くの場合、予後不良となっています。現在、進行期悪性黒色腫の5年生存率は、5%~19%です。

オプジーボは、CheckMate -066 試験で全生存期間を倍増

CheckMate -066 試験は、未治療の BRAF 野生型の切除不能または転移性悪性黒色腫患者を対象とした、オプジーボ単剤 (210例) とダカルバジン (208例) を比較評価した第Ⅲ相無作為化臨床試験です。臨床試験の主要評価項目は全生存期間 (OS) でした。副次的評価項目は、無増悪生存期間 (PFS) および奏効率 (ORR) でした。

臨床試験では、オプジーボ群がダカルバジン群と比較してより長い全生存期間 (OS) を示しました。15.1 カ月以上の追跡期間において、オプジーボ群の OS は、OS の中央値未達 (NR) (95% 信頼区間: 23.1, NR) であったのに対し、ダカルバジンは 11.2 カ月 (95% 信頼区間: 9.6, 13.0) と、OS が有意に改善しました (ハザード比 [HR]=0.43、95%信頼区間: 0.33, 0.57、 $p<0.001$)。12 カ月および 24 カ月時点における生存率は、オプジーボ群でそれぞれ 70.7%と 57.7%、ダカルバジン群で 46.3%と 26.7%でした。ダカルバジン群の 72.1%が後治療を受け、うち 27 例 (13%) がオプジーボを後治療として投与されました。ORR と PFS も、オプジーボ群が有意に上回りました。奏効率は、

オブジーボ群で 42.9%となり、11%が完全奏効を達成したのに対し、ダカルバジン群で 14.4%となり、1%が完全奏効を達成しました。奏効例 90 例のうち 81%がオブジーボによる奏効が継続していました。PFS 中央値は、オブジーボ群で 5.4 カ月に対し、ダカルバジン群で 2.2 カ月でした (HR=0.42、95% 信頼区間 : 0.32, 0.53、p<0.0001)。1 年および 2 年時点では、オブジーボを投与された患者の PFS はそれぞれ 44.3%、39.2%でした。

CheckMate -066 試験におけるオブジーボの安全性プロファイルは、これまでの臨床試験と一貫しており、2 年時点でも許容できるものでした。治療に関連する有害事象 (グレードを問わない) の発現率は、両群で同等であり、グレード 3~4 の有害事象は、患者の 13%および 17%で発生しました。オブジーボ投与患者の 10%以上で認められた治療に関連する有害事象は、そう痒 (22%)、下痢 (18%)、発疹 (18%) などでした。治療に関連する有害事象により、オブジーボ群の 6%が投与を中止しました。

オブジーボとヤーボイの併用療法により、すべての投与量群で全生存期間が改善

004 試験 (CA209-004) は、切除不能または転移性悪性黒色腫患者を対象としたオブジーボとヤーボイの併用療法による多施設共同非盲検複数用量第 I b 相用量探索臨床試験です。臨床試験では、12 週間にわたりオブジーボとヤーボイを 3 週間ごとに投与し、その後、12 週間にわたりオブジーボを 3 週間ごとに投与するコホート (コホート 1、2、2a、および 3) (53 例)、または 12 週間にわたりオブジーボ 1 mg/kg とヤーボイ 3 mg/kg を 3 週間ごとに投与し、その後、オブジーボ 3 mg/kg を 2 週間ごとに投与するコホート (コホート 8) (41 例) の、オブジーボとヤーボイの併用療法の異なる投与スケジュールを評価しました。コホート 1~3 の患者の 40%、およびコホート 8 の患者の 51%に治療歴がありました。

コホート 1~3 の追跡期間中央値は 32.7 カ月 (2.5 カ月~61.4 カ月) でした。36 カ月 (3 年) 時点の全生存率は、オブジーボとヤーボイを併用したコホート 1~3 の患者で 68%でした。奏効率は 42%であり、奏効期間の中央値は 22.3 カ月でした (95%信頼区間 : 12.09-NR)。完全奏効は、コホート 1~3 の患者の 21%で認められました。奏効継続率は、コホート 1~3 (55%) とコホート 8 (56%) で同等でした。これらのデータは、オブジーボとヤーボイの併用療法に関する最長の追跡調査です。

コホート 8 の患者はベースライン時点で、ECOG パフォーマンスの状態、脳転移歴、全身療法の治療歴、PD-L1 発現などの予後が不良な要因を持っていました。患者の 68%が 18 カ月時点で生存し、追跡期間中央値は 19.9 カ月 (0.9 カ月~24.0 カ月) でした。奏効率は 44%、奏効期間中央値は 13.7 カ月でした (95% 信頼区間 : 5.59-NR)。完全奏効は、患者の 17%で認められました。試験では、ベースライン時点で予後不良因子の多少に関わらず、高い奏効率と抗腫瘍効果が認められました。

治療関連の有害事象発現率は、コホート 1~3 とコホート 8 で同等であり、併用療法の第 II および第 III 相臨床試験と一貫していました。すべての同時投与群コホートにおいて、グレード 3~4 の治療関連有害事象の発現率は 56%、投与中止となった治療関連有害事象発現率は 27%でした。

オブジーボについて

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、オブ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。オブジーボは、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 37 カ国以上で当局から承認されています。

ヤーボイについて

ヤーボイは、細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) に結合する遺伝子組み換えヒトモノクローナル抗体です。CTLA-4 は、T 細胞の活性化を抑制する調節因子です。ヤーボイは、CTLA-4 と結合し、CTLA-4 とそのリガンドである CD80/CD86 との相互作用を阻害します。CTLA-4 が阻害されると、腫瘍浸潤エフェクター T 細胞の活性化と増殖などの、T 細胞の活性化と増殖が促されることが明らかになっています。また、CTLA-4 のシグナル伝達が阻害されると、制御性 T 細胞の機能が低下し、

抗腫瘍免疫応答を含むT細胞の反応性が全体的に向上する可能性があります。ヤーボイは現在、40か国以上で承認されています。ヤーボイに関しては、複数のがん腫で、幅広い開発プログラムが進められています。

ヤーボイ（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。

免疫介在性副作用に関する詳細は、ヤーボイの黒枠警告を含め、米国におけるヤーボイの[添付文書](#)をご覧ください。

適応症

ヤーボイは切除不能または転移性悪性黒色腫を適応としています。

ヤーボイ（イピリムマブ）は、リンパ節全摘出を含む根治切除後に局所リンパ節への1 mmを超える病理学的転移を起こした皮膚悪性黒色腫患者の術後補助療法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

ヤーボイの投与により、重度もしくは致死性の免疫介在性副作用が発現する可能性があります。このような免疫介在性反応は、どの器官でも起こり得ますが、最もよくみ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、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、ヤーボイ投与中止後、数週間から数カ月経過してから発現する例も少数みられました。

重度の免疫介在性反応が認められた場合には、ヤーボイの投与を完全に中止し、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。

投与中の患者に対しては、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、また肝機能検査、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臨床検査値の評価を、ベースラインおよび投与ごとに行う必要があります。

推奨される用量調整

内分泌：全身の内分泌障害についてはヤーボイの投与を中断してください。副作用が完全もしくは部分的に回復（グレード0～1）し、かつ1日当たり7.5mg相当未満のプレドニゾン投与されている患者はヤーボイの投与を再開してください。症候性反応が6週間以上継続する場合、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、ヤーボイの投与を完全に中止してください。

眼部：グレード2～4の副作用が、局所療法を受けても2週間以内にグレード1に改善しない場合、もしくは全身療法が必要な場合、ヤーボイの投与を完全に中止してください。

その他全ての器官：グレード2の副作用についてはヤーボイの投与を中断してください。副作用が完全もしくは部分的に回復（グレード0～1）し、かつ1日当たり7.5mg相当未満のプレドニゾン投与されている患者はヤーボイの投与を再開してください。グレード2の副作用が6週間以上継続する場合、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、そしてグレード3または4の副作用の場合は、ヤーボイの投与を完全に中止してください。

免疫介在性腸炎

ヤーボイの投与により、致死例を含む免疫介在性腸炎が発現する可能性があります。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（腹膜刺激症状や腸閉塞など）がないかどうかをモニターする必要があります。症状がみられた患者では、感染性病因を排除し、持続的または重度の症状に対して、内視鏡で評価することを検討してください。中等度の腸炎については、ヤーボイの投与を中断し、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。重度の腸炎が認められた場合は、ヤーボイの投与を完全に中止し、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、少なくとも1カ月以上かけて漸減します。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みられました。副腎皮質ホルモン剤の全身投与を開始して3~5日以内に治療に対する反応がみられない場合もしくは症状改善後に再発した免疫介在性腸炎の対処として、TNF 阻害薬もしくは他の免疫抑制剤の追加を検討してください。試験1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、あるいは致死的な免疫介在性腸炎（ベースラインの7回以上の排便を伴う下痢、発熱、腸閉塞、腹膜刺激症状；グレード3~5）が34例（7%）、中等度の腸炎（ベースラインの最大6回の排便を伴う下痢、腹痛、粘血便；グレード2）が28例（5%）認められました。ヤーボイの投与を受けたすべての患者（511例）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%）、重度の腸炎による入院が26例（5%）認められました。中等度、重度、または生命を脅かす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、インフリキシマブが投与されました。試験2でヤーボイ 10 mg/kg の投与を受けた患者において、グレード3~5の免疫介在性腸炎が76例（16%）、グレード2の腸炎が68例（14%）で認められました。7例（1.5%）が腸管穿孔を発症し、3例（0.6%）が合併症で死亡しました。

免疫介在性肝炎

ヤーボイの投与により、致死例を含む免疫介在性肝炎が発現する可能性があります。毎回の投与前に肝機能検査値異常（肝臓トランスアミナーゼやビリルビン異常）をモニターし、肝毒性の徴候や症状がないかどうか評価します。肝毒性が認められた患者は、感染性もしくは悪性の疾患を排除し、回復するまで肝機能検査の頻度を増やしてください。グレード2の肝毒性を発症した患者についてはヤーボイの投与を中断してください。グレード3~4の肝毒性を発症した患者についてはヤーボイの投与を完全に中止し、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。肝機能検査値の継続的な改善もしくはベースラインまでの回復がみられた時点で、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、1カ月以上かけて漸減します。これまでに実施された臨床試験では、高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与にもかかわらず重度の肝炎が持続した患者でミコフェノール酸モフェチルが投与されました。試験1でヤーボイ 3mg/kg の投与を受けた患者において、重度、生命を脅かす、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%）に認められ、そのうち0.2%で致死的な肝不全、0.4%で入院となりました。さらに、13例（2.5%）において中等度の肝機能検査値異常（ASTまたはALTの上昇がULNの2.5倍~5倍、またはビリルビン上昇がULNの1.5倍~3倍以下；グレード2）の肝毒性が認められました。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。試験2でヤーボイ 10mg/kg の投与を受けた患者において、51例（11%）でグレード3~4の免疫介在性肝炎が、22例（5%）で、中等度のグレード2の免疫介在性肝炎が報告されました。グレード3~4の肝炎を発症した6例の患者で実施された肝生検で中毒性もしくは自己免疫性肝炎が認められました。

免疫介在性皮膚炎

ヤーボイ投与により、致死例を含む免疫介在性皮膚炎が発現する可能性があります。患者に対して、皮膚炎の症状や徴候（局部的発疹やそう痒症など）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考えべきです。軽度から中等度の皮膚炎（限局性の皮疹やそう痒症など）を治療して、1週間以内に改善がみ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。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。重度、生命を脅かす、あるいは致死的な免疫介在性皮膚炎（グレード3~5）についてはヤーボイの投与を完全に中止、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）の全身投与を行ってください。皮膚炎が回復した時点で、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、1カ月以上かけて漸減します。試験1でヤーボイ（3mg/kg）の投与を受けた患者において、重度、生命を脅かす、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・出血を伴った皮疹など；グレード3～5）が13例（2.5%）認められました。そのうち、中毒性表皮壊死融解症による死亡が1例、また重度の皮膚炎による入院が1例認められました。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%）認められました。試験2でヤーボイ10mg/kgの投与を受けた患者において、19例（4%）でグレード3～4の免疫介在性皮膚炎が、99例（21%）でグレード2の皮膚炎が報告されました。

免疫介在性神経障害

ヤーボイ投与により、致死例を含む免疫介在性神経障害が発現する可能性があります。片側性もしくは両側性の衰弱、感覚変化、感覚異常などの運動または神経障害の徴候や症状がないかどうかをモニターする必要があります。中等度の神経障害（日常生活に影響を及ぼさないもの）の患者にはヤーボイの投与を中断する必要があります。ギランバレー症候群などの重度の神経障害（日常生活に影響を及ぼすもの）が認められた患者ではヤーボイの投与を完全に中止します。

重度の神経障害の管理については適切な治療の開始が必要となり、重度の神経障害については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）の全身投与を検討してください。試験1でヤーボイ（3mg/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、重度の末梢運動神経障害（グレード3）が1例報告されました。これまでに実施されたヤーボイの臨床試験では、重症筋無力症、さらにギランバレー症候群も報告されました。試験2でヤーボイ10mg/kgの投与を受けた患者において、8例（2%）でグレード3～5の免疫介在性神経障害が、報告され、1例の死亡例はギランバレー症候群の合併症によるものでした。1例（0.2%）で中等度のグレード2の免疫介在性神経障害が報告されました。

免疫介在性内分泌障害

ヤーボイの投与により、生命を脅かす症例も含め免疫介在性内分泌障害が発生する可能性があります。下垂体炎、副腎機能不全（副腎クリーゼなど）、甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症の臨床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、排便異常、低血圧症、または脳転移や基礎疾患などの他の原因に似た非特異的症状を発症する可能性があります。別の病因が特定されていない限り、徴候や症状は、免疫介在性のものと考えべきです。生化学試験、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）レベル検査および甲状腺機能検査を、ベースライン時と毎回の投与前および症状が表れた時点でモニターしてください。少数の患者で、画像検査により下垂体の腫大が確認され、下垂体炎と診断されました。

症状がみられる患者ではヤーボイの投与を中断し、内分泌科医への紹介を検討してください。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）の全身投与を開始し、適切なホルモン補充療法を開始してください。試験1でヤーボイ（3mg/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%）認められました。9例すべてに下垂体機能低下症がみられ、一部の患者は、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。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%）認められ、それらは甲状腺機能低下症、副腎機能不全、下垂体機能低下症であり、甲状腺機能亢進症とクッシング症候群もそれぞれ1例みられました。中等度から重度の免疫介在性内分泌障害の発症までの期間中央値は、ヤーボイの投与開始から2.5カ月であり、投与開始から4.4カ月経過して発現した症例もありました。試験2でヤーボイ10mg/kgの投与を受けた患者において、39例（8%）でグレード3～4の免疫介在性内分泌障害が、93例（20%）でグレード2の免疫介在性内分泌障害が認められました。グレード3～4の免疫介在性内分泌障害を発症した39例の患者のうち、35例が下垂体機能低下症（副腎機能不全、性腺機能不全、または甲状腺機能低下症などの、1つ以上の二次的な内分泌障害を併発）を、3例が甲状腺機能亢進症を、1例が甲状腺機能低下症を発症しました。免疫介在性内分泌障害の発症までの期間中央値は、2.2カ月（2日～8カ月の範囲）でした。39例のうち27例（69.2%）が免疫介在性内分泌障害で入院しました。グレード2の免疫介在性内分泌障害を発症した93例の患者のうち、74例が下垂体機能低下症（副腎機能不全、性腺機能不全、または甲状腺機能低下症などの、1つ以上の二次的な内分泌障害を併発）を、9例が原発性甲状腺機能低下症を、3例が甲状腺機能亢進症を、3例が甲状腺機能低下症や甲状腺機能亢進症を併発した甲状腺炎を、2例が性腺機能不全を発症し、1例が甲状腺機能低下症と甲状腺機能亢進症を併発し、1例がグレーブス眼症を発症しました。

グレード2の免疫介在性内分泌障害の発症までの期間中央値は、2.1カ月（9日～19.3カ月の範囲）でした。

眼症状を含むその他の免疫介在性副作用

臨床的に重大な、もしくは重度の免疫介在性副作用が認められた場合、ヤーボイの投与を完全に中止してください。重度の免疫介在性副作用については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）の全身投与を開始してください。ぶどう膜炎、虹彩炎または上強膜炎については副腎皮質ホルモン点眼薬を投与してください。局所免疫抑制療法に不応の免疫介在性眼疾患についてはヤーボイの投与を完全に中止してください。試験1では、以下の臨床的に重大な免疫介在性副作用がヤーボイ投与群の1%未満で認められました；腎炎、肺臓炎、髄膜炎、心膜炎、ぶどう膜炎、虹彩炎症、溶血性貧血。試験2では、特定されたものとして、以下の臨床的に重大な免疫介在性副作用がヤーボイ投与群の1%未満で認められました；好酸球増加（2.1%）、膈炎（1.3%）、髄膜炎、肺臓炎、サルコイドーシス、心膜炎、ぶどう膜炎、および致命的な心筋炎。0.1～20mg/kgの用量でヤーボイを投与した21の用量範囲探索試験（2,478例）では、以下の免疫介在性副作用と考えられる事象が1%未満で認められました；血管障害、側頭動脈炎、血管炎、リウマチ性多発筋痛、結膜炎、眼瞼炎、上強膜炎、強膜炎、虹彩炎症、白血球破碎性血管炎、多形紅斑、乾癬、関節炎、自己免疫性甲状腺炎、感音性聴力低下、自己免疫性中枢神経症（脳炎）、筋炎、多発性筋炎、眼性筋炎、溶血性貧血および腎炎。

胚・胎児毒性

作用機序に基づき、ヤーボイを妊婦に投与した場合、胎児に影響を及ぼす可能性があります。ヤーボイの影響は妊娠の第2および第3三半期でより大きいと考えられています。妊婦に対しては胎児への潜在的リスクを説明してください。妊娠可能な女性に対しては、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ヤーボイを最後に投与してから3カ月間、効果的な避妊法を用いるよう助言してください。

授乳

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。ヤーボイ投与中および最後に投与してから3カ月間は授乳を中止するよう助言してください。

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よくみられた副作用（5%以上）は、疲労（41%）、下痢（32%）、そう痒症（31%）、発疹（29%）、大腸炎（8%）でした。ヤーボイ10mg/kgの投与を受けた患者において最も一般的（5%以上）にみられた副作用は、発疹（50%）、下痢（49%）、疲労（46%）、そう痒症（45%）、頭痛（33%）、体重減少（32%）、悪心（25%）、発熱（18%）、腸炎（16%）、食欲減退（14%）、嘔吐（13%）、および不眠（10%）でした。

オプジーボ（ニボルマブ）の適応および重要な安全性情報

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。

適応症

オプジーボ®（ニボルマブ）は、単剤として、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、およびイピリムマブとの併用療法でBRAF V600 野生型の悪性黒色腫患者を適応としています。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。これら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・再発が認められた非小細胞肺癌患者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、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。

重要な安全性情報

警告：免疫介在性副作用

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疾患が認められました。固形がんを有する臨床試験被験者において、致命的な免疫介在性肺臓炎は、オプジーボ単剤投与群の**0.5%**（978例中5例）で認められました。肺臓炎のX線画像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については消失するまでオプジーボの投与を中断してください。**CheckMate -037**試験において、間質性肺炎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。免疫介在性の肺臓炎はオプジーボの投与を受けた患者の**2.2%**（268例中6）で認められました。グレード3が1例、グレード2が5例でした。**CheckMate -057**試験において、間質性肺疾患を含む免疫媒介単剤としてオプジーボの単剤投与を受けた患者の**3.4%**（287例中10例）で、グレード3が5例、グレード2が2例、グレード1が3例でした。オプジーボとヤーボイを併用投与された悪性黒色腫患者188例の臨床試験を通じて、**CheckMate -069**試験（94名）および追加の用量探索臨床試験（94名）において、致命的な免疫介在性の肺臓炎は患者の**0.5%**（188例中1例）で認められました。**CheckMate -069**試験では更に6例で呼吸器症状が回復することなく死亡しました。**CheckMate -069**試験では、間質性肺疾患を含む肺臓炎がオプジーボとヤーボイの併用投与群の**10%**（94例中9例）で認められ、ヤーボイ投与群では**2.2%**（46例中1例）で認められました。免疫介在性の肺臓炎はオプジーボとヤーボイの併用投与を受けた患者の**6%**（94例中6例）で認められ、うちグレード5は1例、グレード3は2例、グレード2は3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現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ます。単剤投与の場合、グレード2または3については、投与を中断します。グレード4またはオプジーボ再開時の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。ヤーボイとの併用投与の場合、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、4またはオプジーボ再開時の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。**CheckMate -037**試験において、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）で下痢または大腸炎が認められました。免疫介在性大腸炎はオプジーボの投与を受けた患者の**2.2%**（268例中6例）で認められ、うち、グレード3は5例、グレード2は1例でした。**CheckMate -057**試験では、下痢または大腸炎がオプジーボ単剤群の**17%**（287例中50例）で認められました。免疫介在性大腸炎は患者の**2.4%**（287例中7例）で認められ、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 -069**試験では、オプジーボとヤーボイの併用投与を受けた患者の**57%**（94例中54例）、ヤーボイ投与群の**46%**（46例中21例）で下痢または大腸炎が認められました。免疫介在性大腸炎は、オプジーボとヤーボイの併用投与を受けた患者の**33%**（94例中31例）で認められ、うちグレード4は1例、グレード3は16例、グレード2は9例、グレード1は5例でした。

異なる第Ⅲ相試験でヤーボイ（3mg/kg）の投与を受けた患者において、重度、生命を脅かす、あるいは致命的（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の免疫介在性腸炎が34例（7%）で認められました。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%）で腸穿孔が認められ、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現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ます。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 -037**試験において、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認められ、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の投与を受けた患者の 1.1%（268 例中 3 例）で認められました。グレード 3 が 2 例、グレード 2 が 1 例でした。CheckMate -057 試験では、1 人の患者（0.3%）が、免疫介在性肝炎を発症しました。CheckMate -069 試験では、免疫介在性肝炎は、オブジーボとヤーボイの併用投与を受けた患者の 15%（94 例中 14 例）で認められ、うちグレード 4 は 3 例、グレード 3 は 9 例、およびグレード 2 は 2 例でした。

異なる第Ⅲ相試験でヤーボイ（3mg/kg）の投与を受けた患者において、重度、生命を脅かす、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%）認められ、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（3mg/kg）の投与を受けた患者において、重度、生命を脅かす、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・出血の徴候によって悪化した皮疹など、グレード 3～5）が 13 例（2.5%）認められました。中毒性表皮壊死融解症による死亡が 1 例（0.2%）認められました。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（3mg/kg）の投与を受けた患者において、重度、生命を脅かす、あるいは致死的なギランバレー症候群が 1 例、および重度の（グレード 3）末梢運動神経障害が 1 例に認められました。

免疫介在性内分泌障害

下垂体炎、副腎機能不全、および甲状腺障害がオブジーボの投与により発現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モニターし、甲状腺障害がないか、投与前および投与中は定期的に甲状腺機能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ます。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 の下垂体炎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ます。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います。甲状腺機能亢進症をコントロールのためには、内科的治療を開始してください。

CheckMate -069 試験では、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 13%（94 名中 12 名）で認められ、うちグレード 3 は 2 例、グレード 2 は 10 例でした。

CheckMate -069 試験では、副腎機能不全がオブジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者の 9%（94 名中 8 名）で認められ、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 試験では、甲状腺機能低下症がオブジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者の 19%（94 名中 18 名）で認められ、グレード 3 の自己免疫甲状腺炎の 1 例を除き、すべて重症度はグレード 1 または 2 でした。グレード 1 の甲状腺機能低下症が、オブジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者の 2.1%（94 名中 2 名）で認められました。CheckMate -037 試験において、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）で認められました。CheckMate -057 試験では、甲状腺炎を含めグレード 1 または 2 の甲状腺機能低下症が、オブジーボ単剤投与の患者の 7%（287 例中 20 例）で認められ、甲状腺刺激ホルモンの上昇は 17%で認められました。グレード 1 または 2 の甲状腺機能亢進症は患者の 1.4%（287 例中 4 例）で認められました。

異なる第Ⅲ相試験でヤーボイ（3mg/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%）認められました。9 例すべてに下垂体機能低下症がみられ、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現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み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ます。悪化した場合、または改善がみられない場合は、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 -037 試験において、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みられました（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が 0.7%（268例中2例）で認められました。CheckMate -057 試験では、グレード2の免疫介在性腎機能障害がオプジーボ単剤投与の患者の 0.3%（287例中1例）で認められました。

CheckMate -069 試験では、グレード2かそれ以上の免疫介在性腎炎または腎機能障害が 2.1%（94例中2例）で認められ、うち1例は腎機能障害が改善することなく死亡しました。

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現する可能性があります。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ます。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 -037 試験における発疹の発現率は 21%、グレード3または4の発現率は 0.4%でした。CheckMate -057 試験では、グレード3の4例を含め、免疫介在性の発疹がオプジーボ単剤投与の患者の 6%（287例中17例）で認められました。CheckMate -069 試験では、免疫介在性発疹がオプジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者の 37%（94名中35名）で認められうちグレード3が6例、グレード2が10例、グレード1が19例でした。

免疫介在性脳炎

オプジーボの投与により免疫介在性脳炎が発現する可能性があります。中等度から重度の神経的な徴候や症状を新たに発症した患者に対してはオプジーボの投与を中断し、その他の原因を除外するために評価してください。その他の原因が除外された場合には、免疫介在性脳炎については、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。臨床試験において単剤またはヤーボイとの併用でオプジーボの投与を受けた8,490例の患者の1%未満で脳炎が認められました。CheckMate -057試験では、オプジーボ単剤の投与を受けた患者1例（0.3%）で致死的な辺縁系脳炎が発現しました。

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。以下の臨床的に著しい免疫介在性副作用がオプジーボ単剤投与を受けた患者（555例）の2%未満で認められました（ブドウ膜炎、膵炎、外転神経不全麻痺、脱髄、リウマチ性多発性筋痛および自己免疫性神経障害）。オプジーボが 3 mg/kg と 10mg/kg 単剤投与された臨床試験で、以下の臨床的に著しく認められた免疫介在性の副作用が確認されました（顔面神経麻痺、運動機能障害、血管炎、糖尿病性ケトアシドーシスおよび筋無力症候群）。CheckMate -069 試験では、以下の追加の免疫介在性副作用がオプジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者の1%で認められました（ギランバレー症候群、下垂体機能低下症）。以下の臨床的に著しい免疫介在性副作用がオプジーボとヤーボイの併用療法の臨床試験で確認されました（ブドウ膜炎、サルコイドーシス、十二指腸炎、膵炎および胃炎）。

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、オプ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。CheckMate -057試験では、グレード2が患者の1%（287例中3例）で認められました。チェックメイト069で、グレード2のインフュージョン・リアクションはヤーボイとオプジーボの併用療法を受けた患者の3%（94例中3例）で認められました。重度または生命を脅かすインフ

ュージョン・リアクションの患者では、オブジーボの投与を中止します。軽度または中等度のインフュージョン・リアクションを有する患者には、投与を中断もしくは投与速度を下げます。

胚・胎児毒性

作用機序に基づき、オブジーボとヤーボイには、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、胎児への潜在的な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、オブジーボや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、授乳中の乳児に重度の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ます。

重篤な副作用

CheckMate -037試験において、オブジーボ投与群の41%で重度の副作用が認められました。グレード3または4の副作用はオブジーボ群の42%で認められました。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上昇およびリパーゼ上昇でした。CheckMate -057試験において、重篤な副作用は、オブジーボ群の47%で認められました。患者群の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、胸水および呼吸不全でした。CheckMate -069試験では、重篤な副作用は、オブジーボの投与を受けた患者の62%で認められました。ヤーボイとの併用療法では、報告された最も多く発生した重篤な副作用は、ヤーボイ単剤療法と比べて、大腸炎（17%対9%）、下痢（9%対7%）、発熱（6%対7%）および肺臓炎（5%対0%）でした。

一般的な副作用

CheckMate -037試験で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、発疹（21%）でした。CheckMate -057試験で最も一般的に（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 -069試験では、オブジーボとヤーボイの併用投与で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、オブジーボとヤーボイの併用群対ヤーボイ単剤療法と比べて、発疹（67%対57%）、そう痒症（37%対26%）、頭痛（24%対20%）、嘔吐（23%対15%）および大腸炎（22%対11%）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、最も一般的（5%以上）にみられた副作用は、疲労（41%）、下痢（32%）、そう痒症（31%）、発疹（29%）および大腸炎（8%）でした。

ブリストル・マイヤーズスクイブ社の腫瘍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、進行した疾患を抱える多くの患者さんにとって、長期生存や生活の質の向上はなかなか得られないものでした。この満たされていない医療ニーズに対し、ブリストル・マイヤーズスクイブ社は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がん研究・治療領域の研究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、腫瘍免疫学の科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バイオフーマ製薬企業です。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。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。