

2016年12月7日

各位

オブジーボ®（一般名：ニボルマブ）単剤療法およびヤーボイ®（一般名：イピリムマブ）との併用療法が、第 I/II 相 CheckMate -032 試験で再発の小細胞肺癌において有望な奏効率と生存率を示す

（ニュージャージー州プリンストン、2016年12月6日）ーブリストル・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、治療歴を有する小細胞肺癌（SCLC）患者を対象に、オブジーボ単剤療法（オブジーボ 3 mg/kg を 2 週間ごとに投与：98 例）およびオブジーボとヤーボイの併用療法（オブジーボ 1 mg/kg＋ヤーボイ 3 mg/kg を 3 週間ごとに投与：61 例）を評価した第 I/II 相非盲検 CheckMate -032 試験のコホートの最新結果を発表しました。追加の追跡調査において、確定奏効率（主要評価項目）は、オブジーボとヤーボイの併用療法群で 25%（95% 信頼区間：15, 37）、オブジーボ単剤療法群で 11%（95% 信頼区間：6, 19）でした。奏効は、プラチナ製剤感受性および治療歴にかかわらず認められました。併用療法群では、患者 3 例が完全奏効を達成しました。推定 2 年生存率（全生存率は副次的評価項目）は、オブジーボとヤーボイの併用療法群で 30%、オブジーボ単剤療法群では 17%でした。この最新の解析において、新たな安全性シグナルは認められませんでした。グレード 3～4 の治療に関連する投与中止率は、オブジーボとヤーボイの併用療法群で 10%、オブジーボ単剤療法群で 4%でした。

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、膠芽腫、小細胞肺癌、尿路上皮がん、肝細胞がん、食道がん、大腸がん、胃がん、血液がんなどのがん腫を対象とし、オブ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。

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。その後、2015 年 12 月に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、2016 年 8 月に根治切除不能または転移性の腎細胞がん、2016 年 12 月に再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫に対する承認を取得しました。また、頭頸部がんについても承認申請しており、胃がん、食道がん、胃食道接合部がんおよび食道がん、小細胞肺癌、肝細胞がん、膠芽腫、尿路上皮がん、悪性胸膜中皮腫、卵巣がん、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 12 月 6 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。

オプジーボ[®] (一般名：ニボルマブ) 単剤療法およびヤーボイ[®] (一般名：イピリムマブ) との併用療法が、第 I/II 相 CheckMate -032 試験で再発の小細胞肺癌において有望な奏効率と生存率を示す

- 奏効率は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で 25%、オプジーボ単剤療法群で 11%でした。併用療法群では、患者 3 例が完全奏効を達成しました。
- 推定 2 年生存率は、併用療法群で 30%、オプジーボ単剤療法群で 17%でした。
- この最新の解析において、オプジーボ単剤療法およびオプジーボとヤーボイの併用療法の新たな安全性シグナルは認められませんでした。

(ニュージャージー州プリンストン、2016 年 12 月 6 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、治療歴を有する小細胞肺癌 (SCLC) 患者を対象に、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：98 例) およびオプジーボとヤーボイの併用療法 (オプジーボ 1 mg/kg + ヤーボイ 3 mg/kg を 3 週間ごとに投与：61 例) を評価した第 I/II 相非盲検 CheckMate -032 試験のコホートの最新結果を発表しました。追加の追跡調査において、確定奏効率 (主要評価項目) は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で 25% (95% 信頼区間：15, 37)、オプジーボ単剤療法群で 11% (95% 信頼区間：6, 19) でした。奏効は、プラチナ製剤感受性および治療歴にかかわらず認められました。併用療法群では、患者 3 例が完全奏効を達成しました。推定 2 年生存率 (全生存率は副次的評価項目) は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で 30%、オプジーボ単剤療法群では 17%でした。この最新の解析において、新たな安全性シグナルは認められませんでした。グレード 3~4 の治療に関連する投与中止率は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で 10%、オプジーボ単剤療法群で 4%でした。

試験担当医師であるメモリアル スローン ケタリングがんセンターの Matthew D. Hellmann (M.D.) は、次のように述べています。「小細胞肺癌は、極めて悪性度が高く進行の早いがんで、大半の患者さんが診断から 1 年以内に再発します。過去 30 年間、全身療法の治療選択肢にはほとんど進展がありませんでした。CheckMate -032 試験では、ニボルマブとイピリムマブの併用療法を受けた小細胞肺癌患者さんの 4 分の 1 で奏効が認められました。また、併用療法開始後の 2 年生存率が 30%になるなど生存に関する有望なデータも得られました。これらのデータは、小細胞肺癌の一部の患者さんの治療選択肢候補として、ニボルマブとイピリムマブの併用療法を評価する試験に対し、新しい重要な情報をもたらしてくれます。」

これらの結果は、オーストリアのウィーンで開催中の国際肺癌学会、第 17 回世界肺癌学会議において、本日、午後 2 時 45 分~2 時 51 分 (中央ヨーロッパ標準時間) に、ミニ口頭セッションで発表されます。

プリストル・マイヤーズ スクイブ社の肺癌担当開発責任者である Nick Botwood (M.D.) は、次のように述べています。「CheckMate -032 試験の小細胞肺癌コホートでは、オプジーボとヤーボイを組み合わせることで、有望な奏効率および生存率が示されました。当社は、肺癌領域において、当社の広範な開発プログラムにおける進行中の 2 つの第 III 相臨床試験において、小細胞肺癌患者さんを対象としたオプジーボ単剤療法およびオプジーボとヤーボイの併用療法の評価に一層注力していきます。」

CheckMate -032 試験について

CheckMate -032 試験は、進行期または転移性固形がんを対象に、オプジーボ単剤療法またはオプジーボとヤーボイの併用療法の安全性と有効性を異なる用量および投与スケジュールで評価した進行中の第 I/II 相非盲検臨床試験です。本試験では、PD-L1 発現および非発現患者の両方を組み入れ

ました。主要評価項目は、RECIST 1.1 基準に基づく治験担当医師の判定による確定奏効率（ORR）でした。副次的評価項目には、安全性、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）および奏効期間（DOR）が含まれました。バイオマーカー解析は、探索的評価項目でした。

CheckMate -032 試験の小細胞肺癌（SCLC）コホートには、プラチナ製剤による化学療法のファーストライン治療を含め、1種類以上の治療歴を有する進行性の患者 217 例が組み入れられました。この解析において、患者はオプジーボ 3 mg/kg を 2 週間ごとに、またはオプジーボ 1 mg/kg + ヤーボイ 3 mg/kg を 3 週間ごとに 4 サイクル静脈内投与され、その後オプジーボ 3 mg/kg が 2 週間ごとに投与されました。全ての患者は、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで投与を継続しました。患者は、併用療法群で中央値 21 カ月、オプジーボ単剤療法群で 15.7 カ月にわたって追跡調査されました。コホート全体では、ベースライン時に患者の 73% が PD-L1 発現について評価可能であり、そのうち 17% において、PD-L1 発現レベルが 1% 以上でした。

生存率および奏効率に関して報告されたデータに加え、オプジーボとヤーボイの併用療法群 21 例、オプジーボ単剤療法群 11 例において、確定部分奏効で有効性が認められました。確定された病勢安定は、両群で同様でした（併用療法群 25 例、単剤療法群 24 例）。DOR の中央値は、併用療法群で 11.7 カ月（95% 信頼区間：4.0, NR）、単剤療法群では未達でした。併用療法群と単剤療法群では、それぞれ 33%（15 例中 5 例）と 27%（11 例中 3 例）で、投与開始から 18 カ月以上奏効が継続していました。

単剤療法群および併用療法群において、患者の 10% 以上で最も一般的に報告されたグレード 3~4 の治療に関連する有害事象（AE）は、それぞれ疲労（1% vs 0%）、そう痒症（0% vs 2%）、下痢（0% vs 5%）、悪心（0% vs 2%）、発疹（0% vs 5%）、甲状腺機能低下症（0% vs 2%）、斑状丘疹状皮疹（0% vs 3%）およびリパーゼ上昇（0% vs 8%）でした。オプジーボ単剤療法群の 4%、併用療法群の 10% が、グレード 3~4 の治療に関連する AE によって投与を中止しました。治療に関連する新たな死亡は認められませんでした。以前の公表では、併用療法の投与を受けた患者 2 例で、治療に関連する死亡（重症筋無力症および腎不全悪化）が発生しました。グレード 3~4 の治療に関連する辺縁系脳炎が、単剤療法群で 1 例発生しました。治療に関連する肺臓炎が、単剤療法群で 4 例（グレード 3~4 が 2 件）および併用療法群で 1 例（グレード 3~4 が 1 件）、発生しました。

小細胞肺癌について

小細胞肺癌（SCLC）は、過去数十年間にわたり世界で最も一般的ながん腫である肺癌のうち、大きく 2 種類に分類されるがん腫の 1 つであり、全肺癌の約 10~15% を占めます。生存率は、診断時の病期（ステージ）によって異なり、5 年生存率は、非小細胞肺癌より低い傾向にあります。これは、SCLC の進行が非小細胞肺癌に比べて早く、病期が進行するまで症状が発見されない場合が多いためです。世界的に、SCLC の 5 年生存率は、ステージ I で 20~40%、ステージ IV では 1% まで低下します。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社：がん免疫の科学とイノベーションの最前線

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、患者さんを全ての活動の中心に据えています。当社は、がん治療の未来に関し、治療困難ながん腫における生存期間を延長し、がん患者さんの生活の質を向上する革新的ながん免疫療法薬の研究開発に焦点を置いたビジョンを持っています。

当社は、がん免疫の科学をリードしており、転移性悪性黒色腫を適応として初めて承認された 2 つのがん免疫療法薬の併用療法を含め、研究中および承認済みのがん免疫療法薬からなる広範囲に及ぶポートフォリオを有しています。また、臨床開発プログラムにおいては、20 以上のがん腫にわたる幅広い患者集団を対象に、様々な免疫系経路を標的とする 11 種類の分子について臨床研究を進めています。当社は、深い専門知識と革新的な臨床試験デザインによって、複数のがん腫にわたり併用療法の科学を進歩させ、がん免疫療法薬の併用療法の次なる波を一日も早く実現すべく取り組んでいます。また、免疫バイオマーカーの役割に対する理解を深め、がん免疫療法が奏効する患者さんを識別するための研究においても、最前線に立ち続けています。

がん免疫療法による治療をより多くの患者さんに提供するためには、社内のイノベーションだけでなく、この領域を率いる専門家との密接な協働が不可欠です。当社は、臨床現場での標準治療を上回る新たな治療選択肢を臨床現場に提供することを共通の目標として、学術界、政府、アドボカシー団体、バイオテクノロジー企業と提携しています。

オプジーボについて

オプジーボは、身体の免疫系を利用して抗腫瘍免疫応答を再活性化する PD-1 免疫チェックポイント阻害薬です。がんを攻撃するために身体の免疫系を利用するオプジーボは、複数のがん腫において重要な治療選択肢となっています。

業界をリードするオプジーボの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における科学的知見に基づいており、さまざまながん腫を対象に、第Ⅲ相を含む全段階において広範な臨床試験が実施されています。今日に至るまで、オプジーボの臨床試験プログラムには、25,000 人以上の患者さんが参加しています。オプジーボの臨床試験は、治療におけるバイオマーカーの役割を理解すること、特に、PD-L1 の発現によりオプジーボが患者さん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。

オプジーボは、2014 年 7 月に承認を取得した世界初の PD-1 免疫チェックポイント阻害薬となり、現在、米国、欧州 および日本を含む 57 カ国以上で承認されています。2015 年 10 月、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、オプジーボとヤーボイの併用療法において転移性悪性黒色腫の適応でがん免疫療法薬の組み合わせとして初めて当局の承認を取得し、現在、米国と欧州を含む 47 カ国以上で承認されています。

米国 FDA が承認したオプジーボ®の適応症

※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 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、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、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。

オプジーボ® (ニボルマブ) は、自家造血幹細胞移植 (HSCT) および移植後のブレンツキシマブ ベドチンによる治療後に再発または進行した古典的ホジキンリンパ腫 (cHL) を適応としています。この適応は、奏効率に基づき、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治療中または治療後に病勢進行した再発または転移性頭頸部扁平上皮がん (SCCHN) 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

オブジーボの投与により、免疫介在性肺臓炎が発生する可能性があります。致死的な症例が報告されました。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以上の重度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。オブジーボの単剤療法を受けた患者で、致死的な免疫介在性肺臓炎の症例が発生しました。免疫介在性肺臓炎が3.1%（1994例中61例）で発生しました。オブジーボとヤーボイの併用療法の投与を受けた患者では、免疫介在性肺臓炎が6%（407例中25例）で発生しました。

CheckMate 205試験および039試験において、間質性肺疾患を含む肺臓炎がオブジーボ投与群の4.9%（263例中13例）で発生しました。免疫介在性肺臓炎がオブジーボ投与群の3.4%（263例中9例）で発生しました。うちグレード3は1例、グレード2は8例でした。

免疫介在性大腸炎

オブジーボの投与により、免疫介在性大腸炎が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またはオブジーボ投与再開に伴う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。ヤーボイとの併用療法の場合、グレード2についてはオブジーボとヤーボイの投与を中断し、グレード3または4、あるい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。オブジーボの単剤療法を受けた患者で、免疫介在性大腸炎が2.9%（1994例中58例）で発生しました。オブジーボとヤーボイとの併用療法を受けた患者で、3例の致死例を含む免疫介在性大腸炎が患者の26%（407例中107例）で発生しました。

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

オブジーボの投与により、免疫介在性肝炎が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。オブジーボの単剤療法を受けた患者で、免疫介在性肝炎が1.8%（1994例中35例）で発生しました。オブジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者では、13%（407例中51例）で発生しました。

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、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

オプジーボの投与により、免疫介在性下垂体炎、免疫介在性副腎機能不全、自己免疫性甲状腺障害、および 1 型糖尿病が発生する可能性があります。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。臨床的に必要な場合はホルモン補充療法を、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の投与を行ってください。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。グレード 3 の高血糖症についてはオプジーボの投与を中断し、グレード 4 については投与を完全に中止してください。

オプジーボの単剤療法を受けた患者で、下垂体炎が 0.6%（1994 例中 12 例）で発生しました。オプジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者では、下垂体炎が 9%（407 例中 36 例）で発生しました。オプジーボの単剤療法を受けた患者で、副腎機能不全が 1%（1994 例中 20 例）で発生し、オプジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者では、副腎機能不全が 5%（407 例中 21 例）で発生しました。オプジーボの単剤療法を受けた患者で、甲状腺機能低下症もしくは甲状腺炎が 9%（1994 例中 171 例）で発生しました。甲状腺機能亢進症が、オプジーボの単剤療法を受けた患者の 2.7%（1994 例中 54 例）で発生しました。オプジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者で、甲状腺機能低下症および甲状腺機能低下症につながる甲状腺炎が 22%（407 例中 89 例）で発生しました。甲状腺機能亢進症が、オプジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者の 8%（407 例中 34 例）で発生しました。オプジーボの単剤療法を受けた患者で、糖尿病が 0.9%（1994 例中 17 例）で発生し、オプジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者では、1.5%（407 例中 6 例）で発生しました。

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

オプジーボの投与により、免疫介在性腎炎が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 2～4 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 の血清クレアチニン上昇については投与を完全に中止してください。オプジーボの単剤療法を受けた患者で、免疫介在性腎炎および腎機能障害が 1.2%（1994 例中 23 例）で発生し、オプジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者では、2.2%（407 例中 9 例）で発生しました。

免疫介在性皮膚関連副作用および皮膚炎

オプジーボの投与により、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）および中毒性表皮壊死症（TEN）などの免疫介在性発疹が発生する可能性があります。致死的転帰となる症例もあります。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 の発疹に

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。SJSやTENの症状や兆候については、オプジーボの投与を中断し、診断や治療のために特別な治療を行ってください。確認された場合は、完全に投与を中止してください。オプジーボの単剤療法を受けた患者で、免疫介在性発疹が9%（1994例中171例）で発生し、オプジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者では22.6%（407例中92例）で発生しました。

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、あるいは致死的な免疫介在性皮膚炎（例えば、SJS、TENおよび全層皮膚潰瘍、壊死性、水疱性あるいは出血性症状を伴う発疹；グレード3～5）が13例（2.5%）発生しました。中毒性表皮壊死症による死亡が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。

免疫介在性脳炎

オプジーボの投与により、免疫介在性脳炎が発生する可能性があります。神経症状の評価には、神経科医の診察、脳MRIおよび腰椎穿刺などが含まれます。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、オプ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プジーボの投与を完全に中止してください。オプジーボの単剤療法を受けた患者で、脳炎が0.2%（1994例中3例）で発生しました。致死的な辺縁系脳炎がオプジーボの投与中止および副腎皮質ホルモン剤の投与にかかわらず、投与開始7.2カ月後に1例で発生しました。オプジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者で、脳炎が投与開始1.7カ月後に1例（0.2%）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。オプジーボの臨床試験を通して、オプジーボ投与群の1.0%未満において、以下の臨床的に重大な免疫介在性副作用が発生しました：ぶどう膜炎、虹彩炎、睇炎、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、組織球性壊死性リンパ節炎（菊池リンパ節炎）、筋炎、心筋炎、横紋筋融解症、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

オプジーボの臨床試験において、患者の1%未満で重度のインフュージョン・リアクションが報告されており、オプジーボの投与により、発生する可能性があります。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、オプ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低下してください。オプジーボの単剤療法を受けた患者で、インフュージョン関連のリアクションが6.4%（1994例中127例）で発生し、オプジーボとヤーボイ併用療法群を受けた患者では2.5%（407例中10例）で発生しました。

オプジーボによる治療後の同種HSCTの合併症

オプジーボによる治療後に同種HSCTを受けた患者において、致死的な事象を含む合併症が発生しました。CheckMate 205試験および039試験から、オプジーボによる治療の中止後に同種HSCTを受けた患者17例（毒性軽減前処置15例、骨髄破壊の前処置2例）の転帰が評価されました。患者の35%（17例中6例）がオプジーボによる治療後の同種HSCTの合併症により死亡しました。重度または再発の移植片対宿主病（GVHD）により、5例が死亡しました。グレード3以上の急性GVHDが患者の29%（17例中5例）で報告されました。超急性GVHDは患者の20%（2例）で報告されました。感染原因が特定されないステロイド投与を必要とする発熱性症候群が患者の35%（6例）で報告されました。脳炎が2例報告され、うち感染原因が特定されないグレード3のリンパ性脳炎が1例、グレード3のウィルス性脳炎の疑いが1例でした。肝静脈閉塞性疾患（VOD）が、毒性軽減前処置による同種HSCTを受けた患者1例で発生し、GVHDおよび多臓器不全により死亡しました。毒性軽減前処置による同種HSCT後の肝VODの他の事象が、移植前にPD-1受容体阻害薬の投与を受けたリンパ腫の患者で報告されています。超急性GVHDによる死亡例も報告されていま

す。これらの合併症は、PD-1 阻害薬の投与と同種 HSCT 間の介入治療にかかわらず発生する可能性があります。

超急性 GVHD、重度（グレード 3～4）の急性 GVHD、ステロイド投与を必要とする発熱性症候群、肝 VOD、その他の免疫介在性副作用などの移植に関連した合併症の早期の兆候について、注意して患者の経過観察を行い、速やかに処置してください。

胚・胎児毒性

作用機序に基づき、オプ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、オプ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、および最後にオプ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

オプ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。オプ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 037 試験において、オプジーボ投与群（268 例）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、オプジーボ投与群の 42%で報告されました。オプジーボ投与群の 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、オプジーボ投与群（206 例）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、オプジーボ投与群の 41%で報告されました。オプジーボ投与群の 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、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ上昇（3.9%）および下痢（3.4%）でした。CheckMate 067 試験において、オプジーボとヤーボイの併用療法群（313 例）において、オプジーボ単剤療法群（313 例）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（同 43% vs 14%）、投与の遅延（同 55% vs 28%）、およびグレード 3 または 4 の副作用（同 72% vs 44%）がそれぞれでより多く認められました。オプジーボとヤーボイの併用療法群とオプ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（同 10% vs 1.6%）、および発熱（同 10% vs 0.6%）でした。CheckMate 017 試験および 057 試験において、オプジーボ投与群（418 例）の 46%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、発熱、胸水、肺臓炎および呼吸不全でした。CheckMate 025 試験において、オプジーボ投与群（406 例）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。CheckMate 205 試験および 039 試験において、全患者（安全性解析対象患者 263 例）のうち、投与の中止につながった副作用（4.2%）および投与の遅延につながった副作用（23%）が報告されました。患者の 1%以上で最も多く報告された重篤な副作用は、インフュージョン・リアクション、肺炎、胸水、発熱、発疹、および肺臓炎でした。患者 10 例が病勢進行以外の原因によって死亡し、うち 6 例が同種 HSCT の合併症により死亡しました。重篤な副作用は、安全性解析対象患者（263 例）の 21%、有効性評価の対象となった患者のサブセット（有効性解析対象患者 95 例）の 27%で発生しました。CheckMate 141 試験において、オプジーボの投与を受けた患者の 49%で重篤な副作用が報告されました。オプジーボの投与を受けた患者の 2%以上で最も多く報告された重篤な副作用は、肺炎、呼吸困難、呼吸不全、気道感染症および敗血症でした。

一般的な副作用

CheckMate 037 試験において、オプジーボ投与群（268 例）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、オプジーボ投与群（206 例）とダカルバジン投与群（205 例）で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、疲労（オプジ

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、オブジーボまたはオブジーボとヤーボイの併用療法が、規制当局から追加適応の承認を受ける保証はありません。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。