

2017年6月5日

各位

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）の併用療法が、  
治療歴を有する dMMR または MSI-H の転移性大腸がん患者を対象とした  
第Ⅱ相 CheckMate -142 試験において有望な抗腫瘍効果を示す

（ニュージャージー州プリンストン、2017年6月3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、DNA ミスマッチ修復機構欠損（dMMR）または高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）転移性大腸がん（CRC）患者を対象にオプジーボ（一般名：ニボルマブ）の単剤療法およびヤーボイ（一般名：イピリムマブ）との併用療法を評価した第Ⅱ相複数コホート臨床試験である CheckMate -142 試験の中間データを発表しました。本試験におけるオプジーボとヤーボイの併用療法コホートの結果には、解析時点より6カ月以上前に投与を開始した患者84例が含まれていました。主要評価項目である治験担当医師の評価による奏効率（ORR）は、54.8%（95%信頼区間：43.5, 65.7）でした。奏効は最長15.9カ月間にわたり持続しています。患者の85%が奏効継続中であり、奏効期間の中央値は未達でした。9カ月生存率（OS）は87.6%（95%信頼区間：78.1, 93.1）であり、解析時点で全生存期間の中央値は未達でした。オプジーボとヤーボイの併用療法の安全性プロファイルでは、グレード3～4の治療に関連する有害事象（AE）が患者の28.6%で発生していました。抄録番号#3531のこれらのデータは、米国臨床腫瘍学会（ASCO）の2017年度年次総会において、本日、午前8時～11時30分（米国中部夏時間）にHall Aで発表されます。

現在、海外においては、Bristol・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。

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、2017年3月には再発又は遠隔転移を有する頭頸部がんに対する承認を取得しました。また、胃がんについても承認申請しており、食道がん、胃食道接合部がん、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とBristol・マイヤーズ スクイブ社（およびその日本法人であるBristol・マイヤーズ スクイブ株式会社）は、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 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、米国ブリistol・マイヤーズ スクイブ社が 2017 年 6 月 3 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。

オブジーボ<sup>®</sup> (一般名：ニボルマブ) とヤーボイ<sup>®</sup> (一般名：イピリムマブ) の併用療法が、  
治療歴を有する dMMR または MSI-H の転移性大腸がん患者を対象とした  
第 II 相 CheckMate -142 試験において有望な抗腫瘍効果を示す

- 治験担当医師の評価による奏効率は 54.8%、奏効は持続し、奏効期間の中央値は未達でした。
- 生存期間の中央値は未達で、オブジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者において、9 カ月時点の生存率は 87.6%でした。

(ニュージャージー州プリンストン、2017 年 6 月 3 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、本日、DNA ミスマッチ修復機構欠損 (dMMR) または高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) 転移性大腸がん (CRC) 患者を対象にオブジーボ (一般名：ニボルマブ) の単剤療法およびヤーボイ (一般名：イピリムマブ) との併用療法を評価した第 II 相複数コホート臨床試験である CheckMate -142 試験の中間データを発表しました。本試験におけるオブジーボとヤーボイの併用療法コホートの結果には、解析時点より 6 カ月以上前に投与を開始した患者 84 例が含まれていました。主要評価項目である治験担当医師の評価による奏効率 (ORR) は、54.8% (95% 信頼区間 : 43.5, 65.7) でした。奏効は最長 15.9 カ月間にわたり持続しています。患者の 85%が奏効継続中であり、奏効期間の中央値は未達でした。9 カ月生存率 (OS) は 87.6% (95% 信頼区間 : 78.1, 93.1) であり、解析時点で全生存期間の中央値は未達でした。オブジーボとヤーボイの併用療法の安全性プロファイルでは、グレード 3 ~4 の治療に関連する有害事象 (AE) が患者の 28.6%で発生していました。抄録番号#3531 のこれらのデータは、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の 2017 年度年次総会において、本日、午前 8 時~11 時 30 分 (米国中部夏時間) に Hall A で発表されます。

パリ公立病院連合サントトワヌ病院、腫瘍内科部門長の Thierry Andre (M.D.) は、次のように述べています。「オブジーボとヤーボイの併用療法を受けた dMMR または MSI-H 大腸がん患者さんにおいて、臨床的に意義のある生存と奏効に関する大変有望なデータが示されました。これらは、この患者群を対象としたこれまでのオブジーボ単剤療法の結果に基づくものであり、高いアンメットニーズが残るこのタイプの進行期大腸がんにおけるがん免疫療法薬の併用療法の可能性を示した重要な中間データです。」

dMMR は、DNA 複製時のミスマッチエラーを修復するプロテインが欠損または機能していない場合に生じ、CRC を含む特定のがん腫において、MSI-H の腫瘍が発生する原因となります。転移性 CRC 患者の約 5%が dMMR または MSI-H のバイオマーカーを有しており、これらの患者は腫瘍のミスマッチ修復機構が正常な患者に比べ、従来の化学療法でベネフィットを得られない可能性が高い傾向にあります。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社、消化器がん領域、開発責任者の Ian M. Waxman (M.D.) は、次のように述べています。「当社は、がん免疫療法の強固な研究開発プログラムを通じ、患者さん一人一人に最大のベネフィットをもたらす最適な治療アプローチの提供を目標に、dMMR や MSI-H といった効果予測バイオマーカーを研究しています。オブジーボとヤーボイの併用療法に関するこれらの中間結果には勇気付けられており、転移性大腸がんや他の広範ながん腫において、当社のがん免疫療法の併用療法の有効性と安全性の評価をさらに進めていきます。」

### **CheckMate -142 試験について (抄録番号#3531)**

CheckMate -142 試験は、DNA ミスマッチ修復機構欠損 (dMMR) または高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) の有無にかかわらず、治療歴を有する再発または転移性大腸がん (CRC) 患者を対象にオブジーボの単剤療法およびヤーボイとの併用療法を評価した国際共同第 II 相複数コホート非盲検非対照臨床試験です。オブジーボ単剤療法コホートのデータは、2017 年消化器がんシンポジウムで発表されました。治験担当医師の評価による奏効率 (ORR) は 31.1%で、12 カ月時点

の生存率（OS）は73.8%でした。このコホートにおいて、オブジーボは高い忍容性を示し、安全性プロファイルはこれまでに報告された他の固形がんでの結果と一貫しており、新たな安全性シグナルは認められませんでした。

併用療法コホートにおける主要評価項目は、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST 1.1）の基準に基づく治験担当医師の評価による ORR です。その他の主な評価項目には、盲検化された独立中央評価委員会（BICR）の評価による ORR、無増悪生存期間（PFS）、OS および安全性が含まれていました。患者は、病勢進行、死亡または忍容できない毒性が認められるまで、オブジーボ（3 mg/kg）およびヤーボイ（1 mg/kg）を3週間ごとに4回され、その後オブジーボを2週間ごとに投与されました。投与を受けた患者84例のうち、78%が2種類以上の前治療歴を有していました。

グレードを問わない治療に関連する有害事象（AE）が、患者の67.9%で発生しました。治療に関連するAEは管理され、患者の13.1%が投与を中止されました。MSI-H患者の10%以上で発生したグレードを問わない最も一般的なAEは、下痢（23.8%）、疲労（16.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇（16.7%）、発熱（15.5%）、そう痒症（15.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇（14.3%）、悪心（14.3%）、甲状腺機能亢進症（13.1%）および甲状腺機能低下症（13.1%）でした。グレード3~4のAEが、患者の28.6%で発生しました。治療に関連する死亡は報告されませんでした。

### 大腸がんおよびdMMRまたはMSI-Hの大腸がんについて

大腸がん（CRC）は、身体の消化器系の一部である結腸または直腸に発生するがんです。CRCは3番目に多いがん腫であり、全世界で140万人が罹患し、がんによる死亡原因の第4位となっています。米国において、CRCは男女を合わせたがんによる死亡原因の第2位を占め、年間135,000人以上が新たに診断されると推定されています。

DNAミスマッチ修復機構欠損（dMMR）は、DNA複製時のミスマッチエラーを修復するプロテインが欠損または機能していない場合に生じ、CRCを含む特定のがん腫において、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）の腫瘍が発生する原因となります。CRC患者の約15%、転移性CRC患者の5%において、dMMRまたはMSI-Hのバイオマーカーが認められます。dMMRまたはMSI-Hの転移性CRC患者は、従来の化学療法でベネフィットを得られない場合が多く、一般的に予後不良であり、従来の化学療法による生存率は、腫瘍のミスマッチ修復機構が正常な患者に比べて低くなっています。dMMRまたはMSI-Hの状態を確認するため、全てのCRC患者に対して定期検査が行われなければなりません。

### ブリistol・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istol・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、治療困難ながん患者さんの予後を改善する革新的ながん免疫療法（I-O）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、研究中の化合物および承認済みの医薬品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、50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14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り、複数のがん腫において、I-O/I-O、I-O/化学療法、I-O/分子標的薬およびI-O/放射線療法といった併用療法を進歩させ、治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、患者さんそれぞれの腫瘍が持つ生物学的特性をいかに治療決定の指針として利用することができるかという研究においても、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。

### オブジーボについて

オブジーボは、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ブジーボは、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**60**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承認を取得し、現在、米国と欧州を含む**50**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**) およびブレンツキシマブ ベドチンによる治療後、または自家 **HSCT** を含む **3** 種類以上の全身治療後に再発または進行した成人の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。

オプジーボ® (ニボルマブ) は、プラチナ製剤を含む化学療法による治療中または治療後に進行した、またはプラチナ製剤を含む化学療法による術前または術後補助療法から **12** カ月以内に進行した、局所進行または転移性尿路上皮がん患者を適応としています。この適応は、奏効率および奏効期間に基づき、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。

## **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。患者に肺臓炎の症状がないか、またX線画像で徴候がないか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。オブジーボの単独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6.0%（266例中16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4.9%（266例中13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。オプ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。オプジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者では、免疫介在性肝炎が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%）で発生し、そのうち0.2%が致死的な肝不全であり、0.4%が入院でした。

### **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**

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%）で発生しました。TENによる死亡が1例（0.2%）で発生しました。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自家造血幹細胞移植（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。妊娠の可能性のある女性には、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、オブジーボ投与群（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（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、ガンマグルト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、オブジーボとヤーボイの併用療法群（313 例）において、オブジーボ群（313 例）と比較して、重篤な副作用（併用療法群 73% に対し、オブジーボ群 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。オブジーボとヤーボイの併用療法群とオブジーボ群で最も多く（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、オブジーボ群 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、オブジーボ投与群（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、オブジーボ投与群（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、投与の中止につながった副作用（7%）および投与の遅延につながった副作用（34%）が報告されました（266 例）。重篤な副作用は患者の 26% で報告されました。患者の 1% 以上で最も多く報告された重篤な副作用は、肺炎、インフルエンザ・リアクション、発熱、大腸炎もしくは下痢、胸水、肺臓炎および発疹でした。患者 11 例が病勢進行以外の原因によって死亡し、うち 3 例がオブジーボの最終投与から 30 日以内に副作用により、2 例がオブジーボの投与終了から 8～9 カ月後に感染症により、6 例が同種 HSCT の合併症により死亡しました。CheckMate 141 試験において、オブ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。オブ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。Checkmate 275 試験において、オブジーボの投与を受けた患者（270 例）の 54% で重篤な副作用が報告されました。オブジー

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、尿路感染症、敗血症、下痢、小腸閉塞および全身健康状態低下でした。

### 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 067 試験において、オプジーボとヤーボイ併用療法群（313例）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。オプジーボ投与群（313例）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 017 試験および057 試験において、オプジーボ投与群（418例）で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、疲労、筋骨格痛、咳嗽、呼吸困難、食欲減退でした。CheckMate 025 試験において、オプジーボ投与群（406例）とエベロリムス投与群（397例）で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、無力症（オプジーボ投与群56% vs エベロリムス投与群57%）、咳嗽（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。CheckMate 205 試験および039 試験において、オプジーボ投与群（266例）で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、上気道感染症（44%）、疲労（39%）、咳嗽（36%）、下痢（33%）、発熱（29%）、筋骨格痛（26%）、発疹（24%）、悪心（20%）、そう痒症（20%）でした。CheckMate 141 試験において、オプジーボの投与を受けた患者で最も一般的に（10%以上）報告された副作用は、咳嗽および呼吸困難であり、治験医師が選択した治療法群よりも高い発生率でした。Checkmate 275 試験において、オプジーボの投与を受けた患者（270例）で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、疲労（46%）、筋骨格痛（30%）、悪心（22%）および食欲減退（22%）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。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](http://BMS.com) をご覧くださいか、[LinkedIn](#)、[Twitter](#)、[YouTube](#) および [Facebook](#) 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。特に、オプジーボまたはヤーボイ

が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 2016 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。