

2016年1月28日

各位

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社
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において FDA より適応拡大の承認を取得

(ニュージャージー州プリンストン、2016年1月23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、米国食品医薬品局 (FDA) が、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、**BRAF V600 野生型および BRAF V600 変異陽性の切除不能または転移性悪性黒色腫患者さんの治療薬として承認したことを発表しました。**この適応は、無増悪生存期間 (PFS) に基づき、迅速審査により承認されました。また、FDA は、迅速承認に基づき、オプジーボ単剤療法の適応も、未治療の **BRAF 変異陽性の進行期悪性黒色腫患者に拡大しました。**

米国では、オプジーボは 2014 年 12 月に Yervoy での治療後、かつ、**BRAF V600 変異陽性**の場合は、**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。**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プジーボとヤーボイの併用療法、および、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。**さらに、2015 年 11 月に、血管新生抑制の治療歴を有する進行期腎細胞がん患者の治療、および、未治療の **BRAF 野生型の進行期悪性黒色腫患者の単剤療法として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。2015 年 12 月には、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認を取得しました。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2016年1月23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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社
オブ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において **FDA** より適応拡大の承認を取得¹

- 迅速承認に基づき、オブジーボとヤーボイの併用療法は、**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の適応となりました。
- **FDA** 承認を受けた初めてで唯一の免疫チェックポイント阻害薬の併用療法は、**CheckMate -067** 試験において、ヤーボイ単剤と比較して有意に優れた無増悪生存期間を示しました。^{1,2}
- **FDA** は、迅速承認に基づき、オブジーボ単剤療法の適応も、未治療の **BRAF** 変異陽性の進行期悪性黒色腫患者に拡大しました。¹
- オブジーボとしてわずか1年間で7件目、進行期の悪性黒色腫では4件目となる承認を取得し、より多くのがん患者さんががん免疫療法を受けることができるようになりました。¹

(ニュージャージー州プリンストン、2016年1月23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、米国食品医薬品局 (FDA) が、オブジーボ (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、**BRAF V600** 野生型および **BRAF V600** 変異陽性の切除不能または転移性悪性黒色腫患者さんの治療薬として承認したことを発表しました¹。この適応は、無増悪生存期間 (PFS) に基づき、迅速審査により承認されました¹。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することです¹。PFS と全生存期間 (OS) を主要評価項目である第Ⅲ相 **CheckMate -067** 試験のデータに基づく今回の承認により、**BRAF V600** 野生型の切除不能または転移性悪性黒色腫患者さんの治療におけるオブジーボとヤーボイの併用療法の当初の適応が拡大され、**BRAF** 変異状態が問われなくなります^{1,2}。

オブジーボでは、免疫介在性の肺臓炎、大腸炎、肝炎、内分泌障害、腎炎および腎機能障害、発疹、脳炎、その他の副作用として、インフュージョンリアクション、胎児毒性が認められています¹。免疫介在性副作用に関しては、ヤーボイの枠組み警告欄を含め、以下の重要な安全性情報の項目をご参照ください。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の米国コマーシャル部門責任者のクリス・バルナーは、次のように述べています。「当社の研究員は、10年近くにわたり、特に悪性度の高いがんである進行期の悪性黒色腫患者さんの予後を改善する治療法の開発に根気強く取り組んできました。今回の承認によって、**BRAF** 変異陽性の切除不能または転移性悪性黒色腫患者さんに対するオブジーボとヤーボイの併用療法の適応が拡大されたことを非常に誇りに思います。**CheckMate -067** 試験は、オブジーボ単剤療法およびオブジーボとヤーボイの併用療法をヤーボイ単剤療法と比較して有効性と安全性を評価する初の第Ⅲ相臨床試験です。この治療法をより多くの患者さんに提供することは、致死性の高いこの疾患との闘いにおける大きなマイルストーンです。」

FDA は、オブジーボ単剤療法の適応も拡大し、未治療の **BRAF** 変異陽性の進行期悪性黒色腫患者も対象に含めました¹。**BRAF V600** 変異陽性の切除不能または転移性悪性黒色腫患者さんに対するオブジーボ単剤療法の使用は、**PFS** に基づき、迅速承認されました¹。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することです¹。オブジーボは、**BRAF V600** 野生型の未治療の切除不能または転移性悪性黒色腫患者さんの治療で、2015年11月に **FDA** に承認されました¹。

メモリアル・スローン・ケタリングがんセンターで内科 悪性黒色腫および免疫療法サービス部門長であり、ルードヴィッヒ・センターのジェド D. ウォルチョック医学博士は次のように述べています。「転移性悪性黒色腫の患者さんは、これまでずっとこの治療が困難な疾患と闘ってきました。がんに対する免疫反応に関する近年の研究により、意味のある効果と希望がもたらされました。2つ

のがん免疫療法薬、ニボルマブとイピリムマブを併用することにより、これらの患者さんにとってどうしても必要だった奏効率と PFS を改善することが明らかになりました。今回、オブジーボとヤーボイの併用療法の適応が拡大されたことで、より多くの進行期悪性黒色腫患者さんががん免疫併用療法を受けることができるようになり、予後が改善する可能性があります。」

第Ⅲ相試験で明らかになった有効性に基づく適応拡大の承認

CheckMate -067 試験は、未治療の進行期悪性黒色腫患者さんを対象に、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第Ⅲ相無作為化二重盲検臨床試験です^{1,2}。当試験では、BRAF V600 変異陽性および野生型の進行期悪性黒色腫の未治療患者さんを対象に、945 名の患者さんを登録し、オブジーボとヤーボイの併用療法群（3 週間ごとにオブジーボ 1 mg/kg とヤーボイ 3 mg/kg を 4 回投与した後、2 週間ごとにオブジーボ 3 mg/kg を投与、314 名）、オブジーボ単剤療法群（2 週間ごとにオブジーボ 3 mg/kg を投与、316 名）、またはヤーボイ単剤療法群（3 週間ごとにヤーボイ 3 mg/kg を 4 回投与した後、2 週間ごとに placebo を投与 315 名）のいずれかに無作為に割り付けました¹。患者は、病勢進行、あるいは許容できない毒性が生じるまで、投与を受けました。投与期間の中央値は、オブジーボとヤーボイの併用療法群では 2.8 カ月（範囲：1 日～18.8 カ月）で、投与回数中央値は 4 回（範囲：オブジーボで 1～39 回、ヤーボイで 1～4 回）、オブジーボ単剤療法群では、6.6 カ月（範囲：1 日～17.3 カ月）で投与回数中央値 15 回（範囲 1～38 回）でした^{1,2}。主要評価項目は、PFS と OS でした。試験は進行中であり、OS について追跡が継続されています²。

試験の結果から、ヤーボイ単剤療法群と比較して、オブジーボとヤーボイの併用療法群（ $p < 0.0001$ ）およびオブジーボ単剤療法群（ $p < 0.0001$ ）で PFS の統計的に有意な改善が示されました¹。PFS の中央値は、オブジーボとヤーボイの併用療法群で 11.5 カ月（95%信頼区間：8.9-16.7）、オブジーボ単剤療法群で 6.9 カ月（95%信頼区間：4.3-9.5）、ヤーボイ単剤療法群で 2.9 カ月（95%信頼区間：2.8-3.4）でした¹。ヤーボイ単剤療法群と比較した病勢進行リスクの低下は、オブジーボとヤーボイの併用療法群で 58%（ハザード比：0.42、95%信頼区間：0.34-0.51、 $p < 0.0001$ ）、オブジーボ単剤療法群で 43%（ハザード比：0.57、95%信頼区間：0.47-0.69、 $p < 0.0001$ ）でした¹。

また、奏効率はオブジーボとヤーボイの併用療法群で 50%、オブジーボ単剤療法群で 40%となり、ヤーボイ単剤療法群の 14%より高い結果（ $p < 0.0001$ ）となりました¹。完全奏効が認められた患者さんの割合は、オブジーボとヤーボイの併用療法群で 8.9%、オブジーボ単剤療法群で 8.5%であり、ヤーボイ単剤療法群の 1.9%を上回りました¹。部分奏効はオブジーボとヤーボイの併用療法群で 41%、オブジーボ単剤療法群で 31%、ヤーボイ単剤療法群で 12%でした。オブジーボとヤーボイの併用療法群では、4 人に 3 人（76%）が 6 カ月以上（範囲：1.2 カ月以上～15.8 カ月以上）にわたり奏効が継続し、持続的な奏効が認められました¹。オブジーボ単剤療法群では 74%（範囲：1.3 カ月以上～14.6 カ月以上）、ヤーボイ単剤療法群では 63%（範囲：1.0 カ月以上～13.8 カ月以上）が、6 カ月以上にわたり持続的な奏効を示しました¹。

メラノーマ研究基金のエグゼクティブ・ディレクターのティム・ターナム氏は、次のように述べています。「悪性黒色腫の関係者は、初めて承認された 2 つのがん免疫療法薬の併用療法を、この病気と闘うより多くの患者さんが使えるようにしてくれた、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社を始めとする製薬業界の研究の進展を喜ばしく思っています。今回の適応拡大の承認により、患者さんにさらに新しい治療法がもたらされました。これは、がん免疫療法の研究がまた一つ成果を上げたことを意味しています。」

CheckMate -067 試験では、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よりも多い頻度の重篤な副作用（併用療法群 73%に対し、単剤療法群 37%）、投与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%）、副作用のための投与延期（併用療法群 55%に対し、単剤療法群 28%）、Grade 3 もしくは 4 の副作用（併用療法群 72%に対し、単剤療法群 44%）が発現しました^{1,2}。高齢患者さんと若年患者さんで安全性と有効性に大きな差は認められませんでした¹。オブジーボ単剤療法群と比較して、オブジーボとヤーボイの併用療法群で投与中止につながった副作用のうち最も一般的に認められたのは、下痢（併用療法群 8%に対し、単剤療法群 1.9%）、大腸炎（併用療法群 8%に対し、単剤療法群 0.6%）、ALT 上昇（併用療法群 4.8%に対し、単剤療法群 1.3%）、AST 上昇（併用療法群 4.5%に対し、単剤療法群 0.6%）、肺臓炎（併用療法群 1.9%に対し、単剤療法群 0.3%）でした¹。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

法群で最も一般的に（10%以上）認められた重篤な副作用は、下痢（併用療法群で13%に対し、単剤療法群で2.6%）、大腸炎（併用療法群で10%に対し、単剤療法群で1.6%）および発熱（併用療法群で10%に対し、単剤療法群で0.6%）でした¹。オプジーボ単剤療法群と比較して、オプジーボとヤーボイの併用療法群で最も一般的に（20%以上）認められた副作用は、疲労（併用療法群59%に対し、単剤療法群53%）、発疹（併用療法群53%に対し、単剤療法群40%）、下痢（併用療法群52%に対し、単剤療法群31%）、悪心（併用療法群40%に対し、単剤療法群28%）でした¹。また、オプジーボとヤーボイの併用療法群の20%以上で、発熱（37%）、嘔吐（28%）、呼吸困難（20%）が報告されました¹。

オプジーボとヤーボイの併用療法について

がんにおいて2つの免疫チェックポイントを阻害することで免疫システムを標的とすることの科学的な根拠は、転移性悪性黒色腫治療に対する革新的なアプローチの基礎を形成しています²。

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²。オプジーボとヤーボイは、別々の、相補的なチェックポイント経路（PD-1とCTLA-4）を標的とする免疫チェックポイント阻害薬です¹。作用機序は、2つの免疫チェックポイントを阻害して、抗腫瘍活性を増強させます^{1,3}。ヤーボイのCTLA-4阻害はT細胞の活性化と増殖を促進させ、一方、オプジーボはがんに対するT細胞の反応を回復させます^{1,3}。これは正常な細胞に悪影響を与え、その結果、免疫介在性の副作用が発生し、重症化して死亡に至る可能性があります¹。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、2015年9月には、世界中の2,000人以上の患者さんを対象とした、オプジーボとヤーボイの併用療法を検討する14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³。オプジーボの広範なグローバル開発プログラムは、ブリistol・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。専門的な科学的知識は、様々ながん腫にわたる多くのオプジーボの第Ⅲ相臨床試験などの開発プログラムの基盤となっています。今日に至るまで、オプジーボの臨床開発プログラムには、18,000人以上の患者さんが参加しています。

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薬で、現在、米国、日本、EUを含め46カ国で規制当局から承認されています。

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³。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、がんが皮膚表面だけでなく、他の臓器にも広がった時に発生します³。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³。2015年には、米国で73,870人が悪性黒色腫の診断を受けると推定されています³。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、進行期では、米国における5年生存率は平均15-20%、10年生存率は平均10-15%です³。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社の患者支援プログラム

※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。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は患者さんが私たちの医薬品にアクセスすることを支援することに取り組んでいます。支援や援助のために、患者さんと医師は1-855-OPDIVO-1に電話することができます。この電話番号は、患者さんと医師に一連の支援サービスをワンストップで提供します。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社の Access Support について

※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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、患者さんがオプジーボとヤーボイの併用療法を利用できるようにするため、そして患者さんや医療従事者が利用できるように支援する、**BMS Access Support®**を提供しています。**BMS Access Support**は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の償還支援プログラムで、給付審査、事前認可の促進、申請支援、患者さんの実費負担支援などを含む償還支援によって、**BMS**の医薬品を利用することをサポートし、治療を受けるまでの期間を早めることを目的として構成されています。**BMS Access Support**は、初期診断や、臨床試験からの移行支援など、治療期間全体を通して患者さんと医療関係者をサポートします。償還支援プログラムの詳細については、電話（1-800-861-0048）でお問い合わせいただくか、または www.bmsaccesssupport.com をご覧ください。オプジーボの償還情報を必要とする医療関係者は、www.bmsaccesssupportoncology.com から **BMS** のアクセスサポート製品セクションをご覧ください。

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転移性の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、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臨床生検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。固形がんを有する臨床試験被験者において、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ます。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。免疫介在性の大腸炎が 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。免疫介在性の大腸炎が 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) で大腸炎または下痢が発生しました。免疫介在性の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) 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 069 試験および**067** 試験において、免疫介在性の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、免疫介在性の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。免疫介在性の肝炎は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 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、重度、生命を脅かすもの、あるいは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 型糖尿病がオプ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 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。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プ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 試験において、下垂体炎がオプ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、下垂体炎がオプジーボ投与群の 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、下垂体炎がオプジーボ投与群の 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、副腎機能不全がオプ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、副腎機能不全がオプ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プ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、オプ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プ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プジーボ投与群の 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ます。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、オプジーボまたはヤーボイの投与を完全に中止してください。Checkmate 069試験および067試験において、免疫介在性の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。免疫介在性の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、免疫介在性の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。免疫介在性の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 069試験および067試験において、免疫介在性の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、免疫介在性の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の腎機能障害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。免疫介在性の発疹（副腎皮質ホルモン剤

を局部的にまたは全身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、免疫介在性の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症状や徴候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う必要があります。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、免疫介在性の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、下垂体機能不全症、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の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低下させます。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、オブジーボ投与群の1.0% (287例中3例)で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%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 の薬物副作用は、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 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%に対し、25%)、発疹(同 28%に対し、12%)、およびそう痒(同 23%に対し、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%に対し、エベロリムス投与群 57%)、咳(同 34%に対し、38%)、悪心(同 28%に対し、29%)、発疹(同 28%に対し、36%)、呼吸困難(同 27%に対し、31%)、下痢(同 25%に対し、32%)、便秘(同 23%に対し、18%)、食欲減退(同 23%に対し、30%)、腰痛(同 21%に対し、16%)、関節痛(同 20%に対し、14%) でした。

異なる第Ⅲ相試験でヤーボイの投与を受けた患者において、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) に見られた副作用は、疲労 (41%)、下痢 (32%)、そう痒症 (31%)、発疹 (29%)、大腸炎 (8%) でした。

ブリistol・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istol・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istol・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istol・マイヤーズスクイブ社について

ブリistol・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)> または下記ソーシャルメディアをご覧ください。

- ・ Twitter: <https://twitter.com/bmsnews>
- ・ LinkedIn: <https://www.linkedin.com/company/bristol-myers-squibb>
- ・ YouTube: https://www.youtube.com/channel/UCjFf4oKibYrHae2NZ_GPS6g

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た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。

参考文献

1. Opdivo Prescribing Information. Opdivo U.S. Product Information. Last updated: January 23, 2016. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.
3. American Cancer Society. Melanoma Skin Cancer. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003120-pdf.pdf>. Updated November 10, 2015. Accessed January 20, 2016.