

2016年4月21日

各位

再発または転移性頭頸部扁平上皮がんにおける
オプジーボ®（一般名：ニボルマブ）の全生存期間データが初めて発表され、
治験担当医師が選択した治療と比較して、1年時点で有意な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、2016年4月19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、プラチナ製剤による治療歴を有する再発または転移性頭頸部扁平上皮がん（SCCHN）患者を対象とし、オプジーボと治験担当医師が選択した治療（メトトレキサート、ドセタキセル、またはセツキシマブ）を比較評価した無作為化非盲検第Ⅲ相臨床試験である CheckMate -141 試験のデータが、初めて公表されることを発表しました。全生存期間（OS）を主要評価項目として評価したこの試験において、オプジーボ群で30%の死亡リスクの低下が認められ、OSの中央値は、オプジーボ群が7.5カ月（95%信頼区間：5.5-9.1）だったのに対し、治験担当医師が選択した治療群では5.1カ月（95%信頼区間：4.0-6.0）でした（ハザード比=0.70 [97.73% 信頼区間：0.51-0.96] p=0.0101）。1年生存率は、オプジーボ群の36%に対し、治験担当医師が選択した治療群では16.6%でした。CheckMate -141 試験におけるオプジーボの安全性プロファイルはこれまでの試験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。

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、小細胞肺癌、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・再発の非小細胞肺癌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、小細胞肺癌、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、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2016 年 4 月 19 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。

再発または転移性頭頸部扁平上皮がんにおける オプジーボ® (一般名：ニボルマブ) の全生存期間データが初めて発表され、 治験担当医師が選択した治療と比較して、1 年時点で有意な生存ベネフィットを示す

- オプジーボは、CheckMate -141 試験において、再発または転移性頭頸部扁平上皮がんにおいて、3 種類の標準治療と比較して全生存期間について統計的に有意な改善を示した初めてで唯一の PD-1 阻害薬です。
- CheckMate -141 試験のデータにより、PD-L1 発現の有無、またはヒトパピローマウイルス (HPV) 感染の有無にかかわらず、全患者群においてオプジーボの生存ベネフィットが示されました。
- CheckMate -141 試験におけるオプジーボの安全性は、これまでの臨床試験と一貫しており、新たな安全性シグナルは認められませんでした。

(ニュージャージー州プリンストン、2016 年 4 月 19 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、プラチナ製剤による治療歴を有する再発または転移性頭頸部扁平上皮がん (SCCHN) 患者を対象とし、オプジーボと治験担当医師が選択した治療 (メトトレキサート、ドセタキセル、またはセツキシマブ) を比較評価した無作為化非盲検第 III 相臨床試験である CheckMate -141 試験のデータが、初めて公表されることを発表しました。全生存期間 (OS) を主要評価項目として評価したこの試験において、オプジーボ群で 30% の死亡リスクの低下が認められ、OS の中央値は、オプジーボ群が 7.5 カ月 (95% 信頼区間: 5.5-9.1) だったのに対し、治験担当医師が選択した治療群では 5.1 カ月 (95% 信頼区間: 4.0-6.0) でした (ハザード比=0.70 [97.73% 信頼区間: 0.51-0.96] p=0.0101)。1 年生存率は、オプジーボ群の 36% に対し、治験担当医師が選択した治療群では 16.6% でした。CheckMate -141 試験におけるオプジーボの安全性プロファイルはこれまでの試験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。

これらのデータは、米国がん学会 (AACR) の 2016 年度年次総会にて、本日 4 月 19 日 (火)、米国中部時間午前 8 時半から開かれた公式プレスプログラムで取り上げられ、午前 10 時半から午後 12 時 15 分まで行われるがん免疫療法臨床試験 II 本会議にて発表される予定です。

治験責任医師でオハイオ州立大学 Wexner Medical Center、Jeg Coughlin Chair of Cancer Research の Maura Gillison (M.D./Ph.D.) は、次のように述べています。「プラチナ製剤による治療後に進行した頭頸部扁平上皮がんは、予後がとても悪い深刻な疾患です。生存期間を延長する全身療法が存在しないため、この病気と闘う患者さんにとって、非常に大きなアンメット・ニーズとなっています。CheckMate -141 試験では、全患者群において、PD-L1 発現レベルおよび HPV 感染の有無にかかわらず、オプジーボが 3 種類の標準治療と比較して生存期間の延長を示しました。」

あらかじめ計画されていた中間解析の結果に基づき、この臨床試験は 2016 年 1 月に早期有効で中止しました。これは、独立データモニタリング委員会 (DMC) が実施した評価により、対照群と比較してオプジーボの投与を受けた患者群において同試験の主要評価項目である OS の延長が達成されたと結論付けられたためです。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社腫瘍領域グローバル・クリニカル・リサーチ担当責任者であるジーン・ヴィアレット (M.D.) は、次のように述べています。「2016 年度 AACR 年次総会において、CheckMate -141 試験のデータを初めて腫瘍学会と共有できることをうれしく思っています。一般的に生存率の低い再発または転移性頭頸部扁平上皮がんの患者さんにおいて、3 種類の標準治療と比較してオプジーボが示した全生存期間のデータは、私たちの励みになりました。これらの結果

は、治療困難ながん患者さんの長期生存を手助けすることのできる新たな治療選択肢を発見するという、当社のがん免疫の研究の目標を支えるものです。」

CheckMate -141 試験について

CheckMate -141 試験は、術後補助、原発、再発、転移の各段階においてプラチナ製剤による治療後 6 カ月以内に腫瘍が進行した再発または転移性 SCCHN の患者を対象とし、オブジーボと治験担当医師が選択した治療を比較評価した無作為化非盲検第Ⅲ相臨床試験です。本試験では、オブジーボ 3 mg/kg を 2 週間ごとに 60 分以上かけて静脈内投与する患者群と、次の治療のいずれか 1 種類（メトトレキサート 40 mg/m² を毎週静脈内投与、ドセタキセル 30 mg/m² を毎週静脈内投与、またはセツキシマブを初回 400 mg/m² を静脈内投与し次回以降 250 mg/m² を毎週投与）を投与する患者群とを、2 : 1 の割合で無作為に割り付けました。対照群で用いられた治療は、プラチナ製剤抵抗性の患者に対して最もよく使用される治療です。本試験の主要評価項目は OS でした。副次評価項目は、奏効率（ORR）および無増悪生存期間（PFS）でした。追加的な評価項目には安全性が含まれました。

本試験において、OS の中央値は、対照群で 5.1 カ月（95% 信頼区間：4.0-6.0）だったのに対し、オブジーボ群では 7.5 カ月（95% 信頼区間：5.5-9.1）と、オブジーボ群で死亡リスクが有意に低下（30%）しました（ハザード比=0.70 [97.73% 信頼区間：0.51-0.96] p=0.0101）。1 年の全生存率は、オブジーボ群の 36% に対して、対照群では 16.6% でした。

CheckMate -141 試験においては、HPV 感染と PD-L1 発現の有無ごとに、治験担当医師が選択した治療とオブジーボの効果を比較評価しました。HPV 検査が口腔・咽頭がんの患者に対して治験担当医師により実施されました。本試験では、HPV 感染の有無にかかわらず、全患者群においてオブジーボが生存期間の延長を示しました。HPV 陽性患者においては、治験担当医師が選択した治療と比較して、オブジーボがより大きな効果を示しました。オブジーボの治療を受けた HPV 陽性患者群において OS の中央値は 9.1 カ月だったのに対し、治験担当医師が選択した治療群では 4.4 カ月でした（ハザード比=0.56 [95% 信頼区間：0.32-0.99]）。オブジーボの治療を受けた HPV 陰性患者群では OS の中央値は 7.5 カ月だったのに対し、治験担当医師が選択した治療法群では 5.8 カ月でした（ハザード比=0.73 [95% 信頼区間：0.42-1.25]）。

無作為に割り付けられた患者のうち、72%（260 例）が PD-L1 発現について評価可能でした。PD-L1 発現率は、サブグループ間で均等に割り付けられました。オブジーボは、PD-L1 発現レベルにかかわらず、全患者群において生存期間を延長しました（下表を参照）。

有効性の概要：PD-L1 発現レベルごとの全生存期間の中央値

	オブジーボ vs 治験担当医師が選択した治療の ハザード比 (HR) (OS 中央値、月)
PD-L1 発現レベル、1%以上	ハザード比=0.55 [95% 信頼区間：0.36-0.83] 8.7 カ月 vs. 4.6 カ月 (95% 信頼区間：5.7-9.1) (95%信頼区間：3.8-5.8)
PD-L1 発現レベル、1%未満	ハザード比=0.89 [95% 信頼区間：0.54-1.45] 5.7 カ月 vs. 5.8 カ月 (95%信頼区間：4.4-12.7) (95%信頼区間：4.0-9.8)

CheckMate -141 試験におけるオブジーボの安全性プロファイルは、これまでの試験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。グレードを問わない治療に関連する有害事象（TRAE）が、オブジーボの投与を受けた患者の 58.9%、治験担当医師が選択した治療を受けた患者の 77.5% で発生しました。グレード 3 および 4 の TRAE は、オブジーボの投与を受けた患者の 13.1%、治験担当医師が選択した治療を受けた患者の 35.1% で報告されました。薬剤に関連する死亡例がオブジーボで 2 例（肺臓炎および高カルシウム血症）報告され、治験担当医師が選択した治療群ではグレード 5 の肺感染症が 1 例報告されました。

頭頸部がんについて

頭頸部がんは、世界で7番目に多いがん腫であり、毎年40万～60万人が新たに診断され、年間に22万3,000人～30万人が死亡していると推定されています。転移性のステージIVでは、5年生存率はわずか4%以下と報告されています。頭頸部扁平上皮がん（SCCHN）は、頭頸部がん全体の約90%を占めており、世界的な発症率は、2012年から2022年までに17%上昇するものと予測されています。SCCHNのリスク因子には、喫煙と飲酒が含まれ、欧州および北米では、ヒトパピローマウイルス（HPV）の感染の増加が口咽頭SCCHNの急増要因となっています。SCCHN患者では、生理機能（呼吸、嚥下、飲食）、個人的な特徴（容姿、話し方、声）、感覚機能（味覚、嗅覚、聴覚）および心理的・社会的機能が影響を受けるため、多くの場合、生活の質（QOL）に影響が生じます。

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、化学療法、分子標的治療と並ぶ、主要な治療選択肢と考えられています。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、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。がん免疫療法の進行中の臨床プログラムは、全生存期間や奏効期間その他の重要な評価項目について臨床試験を行うことを目的として、複数の固形がんから血液がんまでを含む、さまざまな治療段階と組織学的状態にわたる幅広い患者群を対象としています。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、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の研究を継続します。

現在、CTLA-4、CD-137、KIR、SLAMF7、PD-1、GITR、CSF1R、IDO、LAG-3を含め、がん治療の他の免疫系経路についても研究を進めています。これらの経路は、併用または単剤療法で、さまざまながんと闘う患者さんを助ける新たな治療の選択肢となる可能性を秘めています。

学術界や大小のバイオテクノロジー企業と提携し、新たな治療法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サポートを目的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、最前線に立って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、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

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、致死的な免疫介在性肺臓炎が報告されました。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 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。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。

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止し、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、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。

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。投与前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投与を完全に中止してください。

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 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、副腎機能不全が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 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オプジーボ投与群の 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。In 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 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。

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 037 試験、066 試験および067 試験において、オブジーボ投与群の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ブジーボ投与群の0.3% (287 例中1 例) で発生しました。Checkmate 025 試験では、腎損傷がオブジーボ投与群の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ブジーボ投与群の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ブジーボの投与により発生する可能性があります。オブ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 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ブジーボ投与群の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ブジーボ投与群の6% (287 例中17 例) で発生しました。Checkmate 025 試験では、発疹がオブジーボ投与群の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 057 試験では、致死的な辺縁系脳炎がオブジーボ投与群の0.3% (1 例) 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、腭炎、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低下してください。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、オプジーボは、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、オプジーボ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。

重篤な副作用

Checkmate 067 試験において、オプジーボ投与群で重篤な副作用（37%）、投与の完全な中止につながった副作用（14%）、投与の遅延（28%）、およびグレード3または4の副作用（44%）が発生しました。オプジーボ投与群で最も多く（10%以上）認められた重篤な副作用は、下痢（2.6%）、大腸炎（1.6%）、および発熱（0.6%）でした。Checkmate 037 試験において、オプジーボ投与群の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 057 試験において、オプジーボ投与群の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、オプジーボ投与群の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、オプ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（59%）、発疹（40%）、下痢（31%）、悪心（28%）でした。Checkmate 037 試験において、オプ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、オプ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（同23% vs 12%）でした。Checkmate 057 試験において、オプ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、オプ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（オプジーボ投与群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。

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 をご覧くださるか、[LinkedIn](#)、[Twitter](#) および [YouTube](#) 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。将来予測に関しては、保証できるものではありません。特に、オプジーボが **SCCHN** について当局から効能効果の追加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。