

2016年4月22日

各位

進行期悪性黒色腫におけるオプジーボ[®]（一般名：ニボルマブ）と
ヤーボイ[®]（一般名：イピリムマブ）併用療法の2年の全生存期間データが
初めて発表され、ヤーボイ単剤療法と比較して優れた有効性を示す

（ニュージャージー州プリンストン、2016年4月17日）—ブリストル・マイヤーズ スクイブ社（NYSE：BMJ/本社：米国ニューヨーク/CEO：ジョバンニ・カフォリオ）は、未治療の進行期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第Ⅱ相かつ初の無作為化臨床試験である CheckMate -069 試験の全生存期間データを、初めて公表することを発表しました。この臨床試験では、BRAF 野生型の進行期悪性黒色腫患者において、ヤーボイ単剤療法の2年生存率が53%だったのに対し、オプジーボとヤーボイの併用療法では69%でした（ハザード比=0.58 [95% 信頼区間：0.31-1.08]）。全生存期間は、本試験の探索的評価項目でした。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は、これまでに報告された臨床試験と一貫していました。これらのデータは、本日、ルイジアナ州ニューオリンズで開催される米国がん学会（AACR）2016年度年次総会のがん免疫療法臨床試験Ⅰプレナリーセッションにて、午後2時15分～4時（米国中部時間）に口頭発表されます（最新情報および臨床試験抄録番号#CT002）。

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、小細胞肺がん、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・再発の非小細胞肺がん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、小細胞肺がん、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 4 月 17 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。

進行期悪性黒色腫におけるオプジーボ[®] (一般名：ニボルマブ) と ヤーボイ[®] (一般名：イピリムマブ) 併用療法の 2 年の全生存期間データが 初めて発表され、ヤーボイ単剤療法と比較して優れた有効性を示す

- CheckMate -069 試験における BRAF 野生型の進行期悪性黒色腫患者の探索的解析で、オプジーボとヤーボイの併用療法が 69%の 2 年生存率を示し、22%の患者が完全奏効を達成しました。
- CheckMate -069 試験における併用療法の安全性プロファイルは、これまでに報告された臨床試験と一貫しており、有害事象は確立された安全性アルゴリズムに従って管理されました。
- 発表も行われる CA209-003 試験では、複数の治療歴を有する進行期悪性黒色腫患者において、オプジーボの単剤療法が 34%の 5 年生存率を示しました。

(ニュージャージー州プリンストン、2016 年 4 月 17 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、未治療の進行期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第 II 相かつ初の無作為化臨床試験である CheckMate -069 試験の全生存期間データを、初めて公表することを発表しました。この臨床試験では、BRAF 野生型の進行期悪性黒色腫患者において、ヤーボイ単剤療法の 2 年生存率が 53%だったのに対し、オプジーボとヤーボイの併用療法では 69%でした (ハザード比=0.58 [95% 信頼区間 : 0.31-1.08])。全生存期間は、本試験の探索的評価項目でした。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は、これまでに報告された臨床試験と一貫していました。これらのデータは、本日、ルイジアナ州ニューオーリンズで開催される米国がん学会 (AACR) 2016 年度年次総会のがん免疫療法臨床試験 I プレナリーセッションにて、午後 2 時 15 分~4 時 (米国中部時間) に口頭発表されます (最新情報および臨床試験抄録番号#CT002)。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社はまた、複数の治療歴を有する進行期悪性黒色腫患者を対象に、オプジーボの単剤療法を評価した用量漸増第 I 相臨床試験である CA209-003 試験の、5 年生存率を含む長期フォローデータも発表いたします。これらのデータは、臨床試験で抗 PD-1 抗体による治療を受けた患者の生存率を調査した、最長の追跡データになります。5 年時点で、オプジーボの投与を受けた患者の全生存率は 34%であり、生存率は約 4 年で明らかなプラトーに達しました。003 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に報告された試験と同様で、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、本日、総会の公式プレスプログラムにおいて午後 12 時半 (米国中部時間) より取り上げられ、がん免疫療法臨床試験 I プレナリーセッションにて、午後 2 時 15 分~4 時 (米国中部時間) に口頭発表されます (最新情報および臨床試験抄録番号#CT001)。

ダナ・ファーバーがん研究所の悪性黒色腫センター所長でハーバード大学医学大学院内科准教授の F・ステファン・ホディ (M.D.) は、次のように述べています。「CheckMate -069 試験と 003 試験で、新しいがん免疫療法による治療を受けた複数の進行期悪性黒色腫患者さんにおいて持続的な奏効が認められました。これらのデータは、きわめて悪性度の高いがん腫である悪性黒色腫に対する私たちの理解をさらに深め、また進行期悪性黒色腫患者さんに希望をもたらすニュースです。なかでも、ニボルマブとイピリムマブの併用療法が生存ベネフィットの可能性についてさらなるデータが示されたことは特筆に値します。」

悪性黒色腫は、皮膚がんの中で最も悪性度が高く、致死性が高いがん腫であり、過去 30 年以上にわたり世界的に罹患率が増え続けています。治療法の進歩にもかかわらず、進行期悪性黒色腫患者の生存率は低く、ステージ IV の場合、5 年生存率は 15%~20%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。「承認申請資料として用いられる

オブジーボとヤーボイの併用療法を評価した CheckMate -069 試験において、2 年の追跡調査で併用療法がヤーボイ単剤療法と比較して全生存期間の延長を示したことに、私たちは勇気づけられています。これらのデータは、がん免疫療法薬の併用療法を研究する私たちの科学的論拠をさらに立証するものです。さらに、003 試験では、複数の治療歴を有する進行期悪性黒色腫患者さんにおけるオブジーボ単剤療法の 5 年の全生存期間データが示されました。これらのデータから、患者さんの長期生存率の向上においてオブジーボの単剤療法が果たし得る役割について、重要な情報を得ることができます。」

CheckMate -069 試験について

CheckMate -069 試験は、未治療で切除不能または転移性の悪性黒色腫患者 142 例を対象に、オブジーボとヤーボイの併用療法 (95 例) とヤーボイの単剤療法 (47 例) を比較評価した無作為化二重盲検第 II 相臨床試験です。本試験には、**BRAF** 野生型と **BRAF V600** 変異陽性の双方の悪性黒色腫患者が組み入れられました。無作為化は、**BRAF** の変異状態による層別化をもとに実施されました。主要評価項目は、**BRAF** 野生型患者の奏効率 (ORR) でした。副次評価項目は、**BRAF** 野生型患者における無増悪生存期間 (PFS)、**BRAF V600** 変異陽性患者における ORR、および安全性でした。全生存期間 (OS) は、探索的評価項目でした。

本試験の最低 24 カ月の追跡調査では、**BRAF** 野生型の進行期悪性黒色腫患者において、オブジーボとヤーボイの併用療法が、2 年時点で臨床的に意義のある生存率の改善を示しました。全生存率は、ヤーボイ単剤療法群で 53% だったのに対し、併用療法群では 69% でした (ハザード比=0.58 [95% 信頼区間 : 0.31-1.08])。同様の結果が、全患者群で観察されました。2 年時点の全生存率は、ヤーボイ単剤療法群では 54%、オブジーボとヤーボイの併用療法群で 64% でした (ハザード比=0.74 [95% 信頼区間 : 0.43-1.26])。治療に不応だった患者および治療後に病勢進行の認められた患者は、本試験のプロトコールに従って、後治療を受けました。ヤーボイ単剤療法群では、55% の患者がオブジーボの単剤療法に切り替えられました。オブジーボとヤーボイの併用療法群では腫瘍の大きさの変化が認められ、腫瘍縮小の中央値が 70% だったのに対し、ヤーボイ単剤療法群では、腫瘍が 5% 増大しました。

追跡調査の 2 年時点において、奏効期間の中央値は両群とも未達で、奏効が認められた患者のうち、80% が奏効継続中でした。2 年時点の無増悪生存期間は、オブジーボとヤーボイの併用療法群 (72 例) が、ヤーボイ単剤療法群 (37 例) と比較して有意な延長を示しました。**BRAF** 野生型の進行期悪性黒色腫患者において、PFS 中央値は併用療法群で未達 (8.6 カ月-NR) だったのに対し、ヤーボイ単剤療法群では 4.4 カ月 (2.8 カ月-5.3 カ月) でした (ハザード比=0.35 [95% 信頼区間 : 0.21-0.59; p<0.0001])。2 年無増悪生存率は、オブジーボとヤーボイの併用療法群で 54%、ヤーボイ単剤療法では 11% でした。無作為化された全患者における PFS 中央値は、オブジーボとヤーボイの併用療法群で未達 (7.36 カ月-NR) だったのに対し、ヤーボイ単剤療法群では 3 カ月 (2.7 カ月-5.1 カ月) でした。2 年無増悪生存率は、併用療法群が 51%、ヤーボイ単剤療法群が 12% でした。オブジーボとヤーボイの併用療法群では、PD-L1 発現の有無 (5%) にかかわらず、同様の効果が評価項目全体で示されました。

昨年の AACR で報告された通り、最低 11 カ月の追跡期間において、オブジーボとヤーボイの併用療法は、ヤーボイ単剤療法と比較して、**BRAF** 野生型および **BRAF V600** 変異陽性の双方の進行期悪性黒色腫において ORR を改善しました。**BRAF** 野生型の進行期悪性黒色腫患者において、ORR は、併用療法群で 61%、うち完全奏効 22%、部分奏効は 39% だったのに対し、ヤーボイ単剤療法群では 11%、うち完全奏効 0%、部分奏効 11% でした。無作為に割り付けられた全患者において、ORR は、併用療法群で 59%、うち完全奏効 22%、部分奏効は 37% でした。ヤーボイ単剤療法では、完全奏効は 0%、部分奏効は 11% でした。

この度更新された CheckMate -069 試験の解析結果において、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は、これまでに報告された臨床試験と一貫しており、治療に関連する特定の有害事象 (AE) の大半は、免疫抑制剤で治療されました。内分泌障害を除き、治療に関連する特定の AE の大半 (85% 以上) は免疫抑制剤によって管理されました。グレード 3 および 4 の治療に関連する AE は、ヤーボイ単剤療法群 (20%) よりも、併用療法群 (54%) で多く報告されました。グレードを問わない治療に関連する AE は、併用療法群の 37%、ヤーボイ単剤療法群の 9% で治療の中止につながりました。オブジーボとヤーボイの併用療法群では、治療に関連する死亡が 3 例発現し、過去に報告されています。併用療法群とヤーボイ単剤療法群で最も一般的に認められたグレードを問

わない治療に関連する特定の AE は、発疹（併用療法群 43%に対し、単剤療法群 30%）、そう痒症（同 40% vs 33%）、下痢（同 45% vs 35%）、大腸炎（同 18% vs 7%）、甲状腺機能低下症（同 17% vs 13%）、下垂体炎（同 13% vs 7%）、ALT 上昇（同 26% vs 9%）、AST 上昇（同 28% vs 9%）、肺臓炎（同 10% vs 2%）、クレアチニン上昇（同 2% vs 0%）でした。

CA209-003 試験について

CA209-003 試験（または 003 試験）は、治療歴を有する悪性黒色腫を含め、特定の進行期または再発の悪性腫瘍を有する患者を対象にオプジーボを評価した多施設非盲検複数用量用量漸増第 I b 相臨床試験です。本試験では、1~5 種類の全身療法での治療歴を有し、ヤーボイによる治療歴のない進行期悪性黒色腫患者（107 例）に対し、オプジーボ（0.1、0.3、1、3 または 10 mg/kg）を 2 週間ごと、96 週間未満にわたり投与されました。患者は、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、長期安全性、および治療中止後の奏効持続期間について追跡調査されました。

最低 45 カ月間の追跡調査において、オプジーボの投与を受けた患者の 5 年時点の全生存率は 34%（95% 信頼区間：25-43）、OS の中央値は 17.3 カ月（95% 信頼区間：12.5-37.8）でした。オプジーボ 3 mg/kg の投与を受けた患者において、OS の中央値は 20.3 カ月（95% 信頼区間：7.2-NR）、5 年時点の全生存率は 35%でした。最終の腫瘍評価時点において、30 カ月時点の無増悪生存率は、オプジーボ 3 mg/kg 群で 26%、全オプジーボ群（用量を問わない）では 19%でした。奏効率（ORR）は、オプジーボ 3 mg/kg 群で 41%、奏効期間の中央値は 22 カ月（9-27+）、全オプジーボ群（用量を問わない）では 32%、奏効期間の中央値は 23 カ月（4-32）でした。奏効が認められた患者のうち、44%が最初の腫瘍評価時点（8 週間）で奏効を示し、41%が奏効継続中です（34 例中 14 例）。

003 試験におけるオプジーボの安全性プロファイルは、これまでに報告された臨床試験と同様で、新たな安全性シグナルは認められませんでした。オプジーボ 3 mg/kg の投与を受けた患者群で最も一般的に認められたグレードを問わない治療に関連する有害事象（AE）は、疲労（47.1%）、そう痒症（17.6%）、ざ瘡様皮膚炎（17.6%）、悪心（17.6%）、リンパ球減少症（17.6%）、インフュージョン・リアクション（17.6%）、発疹（11.8%）および下痢（11.8%）でした。オプジーボ 3 mg/kg の投与を受けた患者群の 5.9%で、治療の中止につながる有害事象が発現しました。

ブリistol・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istol・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。

当社は、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。当社は、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istol・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、研究の最前線に立ち、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、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。

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、オブジーボで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 069** 試験および **067** 試験において、免疫介在性肺臓炎がオブ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ブジーボ投与群の 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ブジーボ投与群の 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ブジーボ投与群の 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ブ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の投与を中止し、グレード 3 または 4、あるいはオブジーボ投与再開に伴う再発については、オブジーボの投与を完全に中止してください。**Checkmate 069** 試験および **067** 試験では、オブ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、オブジーボ投与群の 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、オブジーボ投与群の 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、オブジーボ投与群の 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 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

免疫介在性肝炎がオブ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 069** 試験および **067** 試験において、免疫介在性肝炎がオブ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。

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、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 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、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 069 試験および 067 試験において、甲状腺機能低下症お

よび甲状腺炎がオブ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ブジーボ投与群の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ブジーボ投与群の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。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ブジーボ投与群の7%（287例中20例）で発生し、甲状腺刺激ホルモン上昇がオブジーボ投与群の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、甲状腺疾患がオブジーボ投与群の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ブジーボ投与群の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ブジーボ投与群の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性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ブジーボ投与群の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ブジーボ投与群の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ブ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 069 試験および067 試験において、免疫介在性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 069 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 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 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、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 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、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。妊娠の可能性がある女性には、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%に対し、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% vs 25%）、発疹（同 28% vs 12%）、およびそう痒症（同 23% vs 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% 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。

異なるヤーボイ 3 mg/kg 投与の第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、オプジーボの単剤療法またはヤーボイとの併用療法が進行期悪性黒色腫について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。