



2016年6月28日

各位

オブジーボ<sup>®</sup>（一般名：ニボルマブ）が進行期膀胱がんについて  
米国食品医薬品局よりブレイクスルーセラピー（画期的治療薬）に指定

（ニュージャージー州プリンストン、2016年6月27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、米国食品医薬品局（FDA）が、プラチナ製剤を含む併用療法による治療中または治療後に進行した切除不能な進行または再発の尿路上皮がんを予定される適応として、オブジーボをブレイクスルーセラピー（画期的治療薬）に指定したことを発表しました。ブレイクスルーセラピーの申請に際してブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、治療歴を有する膀胱がん患者においてオブジーボを評価した第Ⅱ相臨床試験である CA209-275 試験の結果や他のサポートデータを提出しました。

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、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。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 6 月 27 日(米国現地時間)に発表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。

プリストル・マイヤーズ スクイブ社のオプジーボ® (一般名：ニボルマブ) が進行期膀胱がんについて米国食品医薬品局よりブレイクスルーセラピー (画期的治療薬) に指定

- オプジーボについて 6 つ目のブレイクスルーセラピー指定になります。
- プリストル・マイヤーズ スクイブ社は、第 II 相臨床試験である CA209-275 試験およびその他のサポートデータを根拠として、当局に対して承認申請していきたくと考えています。

(ニュージャージー州プリンストン、2016 年 6 月 27 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、米国食品医薬品局 (FDA) が、プラチナ製剤を含む併用療法による治療中または治療後に進行した切除不能な進行または再発の尿路上皮がんを予定される適応として、オプジーボをブレイクスルーセラピー (画期的治療薬) に指定したことを発表しました。ブレイクスルーセラピーの申請に際してプリストル・マイヤーズ スクイブ社は、治療歴を有する膀胱がん患者においてオプジーボを評価した第 II 相臨床試験である CA209-275 試験の結果や他のサポートデータを提出しました。

プリストル・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 Jean Viallet (M.D.) は、次のように述べています。「尿路上皮がんは膀胱がんの一般的な型ですが、患者さんの再発率は高く、新しい治療アプローチが求められており、オプジーボのブレイクスルーセラピー指定は大きな意味を持ちます。一刻も早くオプジーボを進行期の膀胱がん患者さんにお届けするために、数ヶ月の内に-275 試験結果およびその他のサポートデータを根拠として、当局に承認申請していきたくと考えており、今後の医学学会においてもこれらのデータを発表し、共有していきたくと考えています。」

ブレイクスルーセラピー指定は、深刻な病気に対して臨床的ベネフィットを示す可能性の初期兆候を見せた薬剤に対して、その開発および審査を早め、一刻も早く患者さんが新しい治療法にアクセスすることが出来るようにすることを目的とした FDA のプログラムです。FDA によると、ブレイクスルーセラピーに指定されるには、1 つ以上の臨床的に重要なエンドポイントにおいて、現在の治療法と比べて顕著な改善をもたらすことを示唆する予備的な臨床的エビデンスが必要です。

オプジーボはこれまでに、治療歴を有する再発または転移性頭頸部扁平上皮がん、自家造血幹細胞移植やブレンツキシマブ ベドチン治療が不応となったホジキンリンパ腫、治療歴を有する進行期悪性黒色腫、治療歴を有する非扁平上皮非小細胞肺癌、進行期または転移性腎細胞がんにおいて、FDA によるブレイクスルーセラピー指定を受けています。

## 膀胱がんについて

一般的に膀胱の内側に並ぶ細胞で発生する膀胱がんは、世界で 9 番目に多いがん腫で、毎年推定 430,000 人が新たに診断され、165,000 人以上が亡くなっています。尿路上皮がんは、膀胱がんでも最も一般的な型であり、膀胱がん患者の約 90% を占めています。膀胱がんの大部分は早期に診断されますが、再発率と病勢進行率が高く、患者の約 78% が 5 年以内に再発します。生存率は、病期 (ステージ)、がんの型 (タイプ)、および診断時期によって異なります。ステージ IV の膀胱がんでは、5 年生存率は 15% です。

## プリストル・マイヤーズ スクイブ社と腫瘍免疫領域：最新のがん研究の進歩

プリストル・マイヤーズ スクイブ社は、がん治療の未来に関し、腫瘍免疫領域を対象を絞ったビジョンを持っています。腫瘍免疫領域は現在、特定のがんに対し、手術、放射線療法、化学療法、標的療法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治療薬からな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。腫瘍免疫領域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試験を行うことを目的として、複数の固

形がんから血液悪性腫瘍までを含むさまざまな治療段階と組織構造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の研究を継続します。

現在、CTLA-4、CD-137、KIR、SLAMF7、PD-1、GITR、CSF1R、IDO および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、併用または単剤で、さまざまながん闘争患者さんをサポートする新たな治療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、新たな治療選択肢を臨床現場に提供することを目的として、がん免疫治療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生活の質の向上に取り組んでいます。

## オブジーボについて

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。オブジーボは、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。

オブ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ブジーボの開発プログラムの基盤となっています。オブ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の発現によりオブ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、オブ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。

オブジーボは、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53カ国で当局から承認されています。

## 米国FDAが承認したオブジーボの適応症

※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。

オブジーボ<sup>®</sup>（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。

オブジーボ<sup>®</sup>（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。

オブジーボ<sup>®</sup>（ニボルマブ）は、ヤーボイ<sup>®</sup>（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。

オブジーボ<sup>®</sup>（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、オブ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。

オブジーボ<sup>®</sup>（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。

オブジーボ<sup>®</sup>（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。

Checkmate 試験で評価した患者集団の概要については「重要な安全性情報」セクションの末尾を参照してください。

### **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、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。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**

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断し、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。Checkmate 205 試験および 039 試験において、オプジーボ投与群の 30% (263 例中 80 例) で下痢または大腸炎が発生しました。免疫介在性下痢 (グレード 3) が患者の 1.1% (263 例中 3 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。Checkmate 069 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。Checkmate 205 試験および 039 試験において、オプジーボ投与群の 11% (263 例中 30 例) で肝炎が発生しました。免疫介在性肝炎は 3.4% (263 例中 9 例) で発生しました。うちグレード 3 は 7 例、グレード 2 は 2 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 205** 試験および **039** 試験において、副腎機能不全 (グレード2) がオプジーボ投与群の0.4% (263例中1例) で発生しました。**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。**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 205** 試験および **039** 試験において、免疫介在性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12% (263例中32例) で発生し、うちグレード2は18例、グレード1は14例でした。甲状腺機能亢進症がオプジーボ投与群の1.5% (263例中4例) で発生し、うちグレード2は3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、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、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。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。**Checkmate 205** 試験および **039** 試験において、糖尿病が

オブジーボ投与群の 0.8% (263 例中 2 例) で発生しました。うちグレード 3 は 1 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。Checkmate 205 試験および 039 試験において、腎炎および腎機能障害がオブジーボ投与群の 4.9% (263 例中 13 例) で発生しました。これには、グレード 3 の自己免疫性腎炎が 1 例 (0.3%) 含まれていました。

### 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。Checkmate 205 試験および 039 試験において、発疹がオブジーボ投与群の 22% (263 例中 58 例) で発生しました。免疫介在性発疹がオブジーボ投与群の 7% (263 例中 18 例) で発生しました。うちグレード 3 は 4 例、グレード 2 は 3 例、グレード 1 は 11 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

辺縁系脳炎がオプジーボ投与群の1例(0.3%)で発生しました。Checkmate 205 試験および 039 試験では、オプジーボによる治療後の同種 HSCT の後、脳炎が患者の 0.8% (263 例中 2 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。オプジーボ投与群の 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、膵炎、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。オプジーボが 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、オプ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。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プ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プジーボ投与群の 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・リアクションがオプジーボ投与群の 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プジーボ投与群の 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。Checkmate 205 試験および 039 試験において、過敏症/インフュージョン関連のリアクションがオプジーボ投与群の 16% (263 例中 42 例) で発生しました。うちグレード 3 は 2 例、グレード 2 は 24 例、グレード 1 は 16 例でした。

### 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 のウイ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。妊娠の可能性のある女性には、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（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%**）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（同 **10% vs 1.6%**）、および発熱（同 **10% vs 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。**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。

## 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。**Checkmate 205** 試験および **039** 試験の全患者（安全性解析対象患者 **263** 例）および有効性解析対象患者のサブセット（**95** 例）において、最も一般的に（少なくとも **20%**以上）報告された副作用は、疲労（全患者 **32% vs** サブセット **43%**）、上気道感染症（同 **28% vs 48%**）、発熱（同 **24% vs 35%**）、下痢（同 **23% vs 30%**）、咳（同 **22% vs 35%**）でした。有効性解析対象患者のサブセット（**95** 例）において、最も一般的に報告された副作用は、発疹

(31%)、筋骨格痛(27%)、そう痒症(25%)、悪心(23%)、関節痛(21%)、末梢神経障害(21%)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。

### **Checkmate 試験と患者集団**

Checkmate 069 試験および 067 試験：進行期悪性黒色腫、オプジーボ単剤またはヤーボイとの併用

Checkmate 037 試験および 066 試験：進行期悪性黒色腫

Checkmate 057 試験：非扁平上皮非小細胞肺癌(NSCLC)

Checkmate 025 試験：腎細胞がん

Checkmate 205/039 試験：古典的ホジキンリンパ腫

### **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。ブリistol・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。また、[LinkedIn](#)、[Twitter](#)、[YouTube](#) および [Facebook](#) をご覧ください。

### **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、本リリースに記載された疾患についてオプジーボが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。