

2016年11月14日

各位

**ブリistol・マイヤーズ スクイブ社、オプジーボ[®]（一般名：ニボルマブ）が
がん免疫療法薬として初めて、全生存期間を根拠に頭頸部がんでFDAの承認を取得**

（ニュージャージー州プリンストン、2016年11月10日）ーブリ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、米国食品医薬品局（FDA）が、オプジーボ（一般名：ニボルマブ）点滴静注を、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）患者の治療薬として承認したことを発表しました。オプジーボは、第Ⅲ相臨床試験においてこの患者群の全生存期間（OS）を有意に延長したことを証明した初めてで唯一のがん免疫療法薬です。がんの臨床試験において、OSは全ての治療法のアウトカムを評価する最も重要な主要評価項目とされています。

今回の承認は、対照群（治験担当医師が選択した治療群であるメトトレキサート、ドセタキセルまたはセツキシマブ）と比較して、死亡リスクを30%低減し（ハザード比=0.70 [95%信頼区間：0.53 - 0.92; p=0.0101]）、統計的に有意かつ臨床的に意義のあるOSの改善を示した第Ⅲ相 CheckMate -141 試験の結果に基づいています。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）であったのに対し、対照群では5.1カ月（95%信頼区間：4.0 - 6.0）でした。

現在、海外においては、ブリistol・マイヤーズ スクイブ社が、膠芽腫、小細胞肺がん、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。

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。その後、2015年12月に切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん、2016年8月に根治切除不能または転移性の腎細胞がんに対する承認を取得しました。また、ホジキンリンパ腫および頭頸部がんについても承認申請しており、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、悪性胸膜中皮腫、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istol・マイヤーズ スクイブ社（およびその日本法人であるブリistol・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istol・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 11 月 10 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 がん免疫療法薬として初めて、全生存期間を根拠に頭頸部がんで FDA の承認を取得

- オプジーボは、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患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において全生存期間の有意な延長を証明した初めてで唯一のがん免疫療法薬です¹。
- NCCN ガイドラインが最近改訂され、この患者群の一定の患者さんに対する唯一のカテゴリー1の単剤療法としてオプジーボによる治療が掲載されました²。
- オプジーボは、この承認で、2年以内に5つのがん腫で承認されたこととなります¹。

(ニュージャージー州プリンストン、2016年11月10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、オプジーボ (一般名：ニボルマブ) 点滴静注を、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) 患者の治療薬として承認したことを発表しました¹。オプジーボは、第Ⅲ相臨床試験においてこの患者群の全生存期間 (OS) を有意に延長したことを証明した初めてで唯一のがん免疫療法薬です¹。がんの臨床試験において、OS は全ての治療法のアウトカムを評価する最も重要な主要評価項目とされています³。

今回の承認は、対照群 (治験担当医師が選択した治療群であるメトトレキサート、ドセタキセルまたはセツキシマブ) と比較して、死亡リスクを 30%低減し (ハザード比=0.70 [95% 信頼区間 : 0.53 - 0.92; p=0.0101])、統計的に有意かつ臨床的に意義のある OS の改善を示した第Ⅲ相 CheckMate -141 試験の結果に基づいています¹。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) であったのに対し、対照群では 5.1 カ月 (95% 信頼区間 : 4.0 - 6.0) でした¹。オプジーボでは、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、皮膚関連副作用、脳炎、その他の免疫介在性副作用、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。下記の「重要な安全性情報」セクションをご参照ください。

プリストル・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・ベルナーは、次のように述べています。「頭頸部がんの承認により、より多くのがん患者さんにごん免疫の科学をもたらし、生存を延長する可能性を提供することでこの分野をリードし続けていきます。他のがん免疫療法よりも、より多くのがん腫におけるアンメット・ニーズに応えるよう、かつてないスピードと厳格さで、オプジーボをお届けできたことを大変誇りに思います。」

頭頸部扁平上皮がん (SCCHN) は、頭頸部がん全体の 90%以上を占めており、SCCHN 患者の 50%以上がステージⅢ以上 (局所進行または転移) で、それらの患者では進行または再発の可能性が高くなります^{4,5}。転移性頭頸部がんの 5年相対生存率は 38%未満であり、再発または転移性のステージⅣでは、わずか 4%です^{6,7}。

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中または治療後に病勢進行した頭頸部扁平上皮がんは、消耗性の治療困難な疾患であり、予後は極めて不良です。今回のオプジーボの承認により、がん治療において最も重要とされている患者さんの全生存期間を改善できる可能性が高まりました。」

あらかじめ計画されていた中間解析の結果に基づき、CheckMate -141 試験は 2016 年 1 月に独立データモニタリング委員会が実施した評価により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、早期有効で中止されました。2016 年 4 月、FDA 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 SCCHN に対して、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、この疾患に対する新しい治療法のニーズを示しました。今年 10 月には、米国国立総合がんネットワーク（NCCN）が、診療ガイドラインを改訂し、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病勢進行した再発または転移性頭頸部がん患者に対する唯一のカテゴリー 1 の単剤療法としてオプジーボの治療を推奨しました²。オプジーボは、2 年以内に 5 つのがん腫で承認されたこととなります。

CheckMate -141 試験で SCCHN における優れた OS を確認

CheckMate -141 試験は、術後補助、術前補助、原発（切除不能な局所進行）または転移の段階で、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頭頸部扁平上皮がん（SCCHN）患者を対象に、オプジーボと治験担当医師が選択した治療法を比較評価した国際第 III 相無作為化非盲検臨床試験です^{1,8}。患者は HPV 感染や PD-L1 発現にかかわらず組み入れられました¹。患者は、オプジーボ 3 mg/kg を 60 分以上かけて 2 週間ごとに静脈内投与する患者群（240 例）、または、治験担当医師が選択した治療法（メトトレキサート 40 ~ 60 mg/m² を毎週静脈内投与、ドセタキセル 30 ~ 40 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 を毎週投与のいずれか 1 種類）を行う患者群（121 例）とに 2 : 1 の割合で無作為に割り付けられました¹。治験担当医師の選択肢として選定されたこれら 3 つの治療法は、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法です^{9,10}。本試験の主要評価項目は OS でした¹。副次評価項目には、無増悪生存期間（PFS）および奏効率（ORR）が含まれました¹¹。

本試験において、オプジーボは死亡リスクを 30% 低下させ（ハザード比 = 0.70 [95% 信頼区間 : 0.53 - 0.92, p = 0.0101]）、OS の中央値は、治験担当医師が選択した治療法群の 5.1 カ月（95% 信頼区間 : 4.0 - 6.0）に対し、オプジーボ群では 7.5 カ月（95% 信頼区間 : 5.5 - 9.1）と、統計的に有意な OS の延長を示しました¹。PFS（ハザード比 = 0.89、95% 信頼区間 : 0.70 - 1.13）および ORR（治験担当医師が選択した治療法群 5.8% [95% 信頼区間 : 2.4 - 11.6]）に対し、オプジーボ群では 13.3% [95% 信頼区間 : 9.3 - 18.3]）であり、両群間で統計的に有意な差異は認められませんでした¹。今年 10 月に、CheckMate -141 試験のデータはニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌に掲載されました⁸。

口腔がんのサバイバーで口腔がん基金の創設者でもあるブライアン・ヒル氏は、次のように述べています。「ブリストル・マイヤーズ スクイブ社のように頭頸部がんに関与して取り組んでいる企業の継続的ながん免疫療法の研究成果を見ることができ、喜ばしく思っています。本日の承認は、生存を延長する可能性のある新たな治療選択肢を提供し、何千人もの治療歴を有する頭頸部扁平上皮がん患者さんやそのご家族に希望を与えるものです。」

CheckMate -141 試験におけるオプジーボの安全性プロファイルは、悪性黒色腫および非小細胞肺癌患者におけるこれまでの臨床試験と一貫していました⁸。副作用により、オプジーボ群の 14% で投与が中止され、24% で延期されました¹。重篤な副作用がオプジーボの投与を受けた患者の 49% で発生しました¹。オプ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、肺臓炎、呼吸困難、誤嚥性肺炎、呼吸不全、気道感染症および敗血症でした¹。下記の「重要な安全性情報」セクションをご覧ください。

頭頸部がんについて

頭頸部がんとして知られるがん腫は、通常、口や喉といった頭頸部内の粘膜表面を覆う扁平上皮細胞から発生します¹²。2016 年には、米国で約 64,000 人が新たに頭頸部がんと診断され、13,000 人以上が亡くなると推定されています^{4,13,14}。頭頸部がんは、男性の方が女性より 2 倍以上多いとされています⁴。

ブリストル・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

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、腫瘍免疫領域に対象を絞ったビジョンを持っています。現在、腫瘍免疫領域は特定のがんに対し、手術、放射線療法、および化学療法と並ぶ主要な治療法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。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。

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期待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。

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。

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。

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

オプ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。オプジーボの単剤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。オプ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プジーボ投与群の4.9%（263例中13例）で発生しました。免疫介在性肺臓炎がオプジーボ投与群の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

オプ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またはオプジーボ投与再開に伴う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、免疫介在性大腸炎が2.9%（1994例中58例）で発生しました。オプ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

オプ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、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%）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

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。致死性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%）発生しました。TEN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、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、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 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。妊娠の可能性がある女性には、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

オプ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。オプ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、オプジーボ投与群（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（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 067 試験において、オプジーボとヤーボイの併用療法群（313例）において、オプジーボ単剤療法群（313例）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%）がそれぞれでより多く認められました。オプジーボとヤーボイの併用療法群とオプ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 017 試験および057 試験において、オプジーボ投与群（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、オプジーボ投与群（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、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、インフルエンザ・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。CheckMate 141 試験において、オプ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。オプ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、肺臓炎、呼吸困難、呼吸不全、気道感染症および敗血症でした。

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%）、咳嗽（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。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確率で発生しました。

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 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 017 試験：肺扁平上皮がん

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

CheckMate 141 試験：頭頸部扁平上皮がん

オプジーボの臨床開発プログラム

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、世界中の 8,000 人以上の患者さんを対象とし、オプジーボを複数のがん腫において単剤療法または他の治療薬との併用療法として検討する 50 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。

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ています。

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istol・マイヤーズ スクイブ社は、患者さんがオプジーボを利用できるよう手助けすることに尽力しており、患者さんや医療従事者による利用を支援する BMS Access Support®を提供しています。BMS Access Support は、ブリistol・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.bmsaccesssupportopdivo.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。

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 月には、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 をご覧くださいか、[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。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。

参考文献

1. *Opdivo* Prescribing Information. *Opdivo* U.S. Product Information. Last updated: November 10, 2016. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
2. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. October 11, 2016.
3. Driscoll JJ, et al. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J.* 2009; 15(5):401-5.
4. American Cancer Society. Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003128-pdf.pdf> Updated January 27, 2016. Accessed June 24, 2016.
5. Decision Resources. SCCHN. September 2012.
6. National Cancer Institute. "SEER Stat Fact Sheets: Oral Cavity and Pharynx Cancer." Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>.
7. Argiris, Athanassios, Arlene Forastiere. American Cancer Society. "Prognostic Factors and Long-Term Survivorship in Patients with Recurrent or Metastatic Carcinoma of the Head and Neck." Updated September 27, 2004.
8. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2016: DOI:10.1056/NEJMoa1602252.
9. IPSOS Oncology Monitor, MAT May 2016 Projected Annual Treatments
10. IMS Health APLD, MAT June 2016 Projected Annual Treated Patient Counts
11. Clinicaltrials.gov. "Trial of Nivolumab vs Therapy of Investigator's Choice in Recurrent or Metastatic Head and Neck Carcinoma (CheckMate 141)." Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105636?term=checkmate+141&rank=1>
12. National Cancer Institute. "Head and Neck Cancers." <http://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet>. Accessed on June 24, 2016.
13. American Cancer Society. Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers. <http://www.cancer.org/cancer/laryngealandhypopharyngealcancer/detailedguide/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer-key-statistics>. Updated February 17, 2016. Accessed July 26, 2016.

14. American Cancer Society. Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancers.

<http://www.cancer.org/cancer/nasalcavityandparanasalsinuscancer/detailedguide/nasal-cavity-and-paranasal-sinuses-cancer-key-statistics>. Updated March 2, 2015. Accessed July 26, 2016.