

2017年2月3日

各位

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、オブジーボ[®]（一般名：ニボルマブ）について、膀胱がんの一つの組織型である、治療歴を有する局所進行または転移性の尿路上皮がんの治療薬としてFDAの承認を取得

（ニュージャージー州プリンストン、2017年2月2日）—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、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、またはプラチナ製剤を含む化学療法による術前または術後補助療法から12カ月以内に病勢進行した、局所進行または転移性尿路上皮がん（mUC）患者の治療薬として、オブジーボ点滴静注を承認したことを発表しました。この適応は、奏効率および奏効期間に基づき、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。mUCに対するオブジーボの推奨用量は240 mgで、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで、60分以上かけて2週間ごとに静脈内投与します。CheckMate -275試験において、患者の19.6%（95%信頼区間：15.1 - 24.9; 270例中53例）が、オブジーボによる治療に奏効しました。完全奏効を達成した患者の割合は2.6%（270例中7例）、部分奏効を達成した患者の割合は17%（270例中46例）でした。奏効が認められた患者において、奏効期間の中央値は10.3カ月（範囲：1.9⁺~12.0⁺カ月; ⁺は打ち切り値）でした。奏効までの期間の中央値（TTR）は1.9カ月（範囲：1.6~7.2カ月）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、小細胞肺癌、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。

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・再発の非小細胞肺癌、2016年8月に根治切除不能または転移性の腎細胞がん、2016年12月に再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫に対する承認を取得しました。また、頭頸部がんおよび胃がんについても承認申請しており、食道がん、胃食道接合部がんおよび食道がん、小細胞肺癌、肝細胞がん、膠芽腫、尿路上皮がん、悪性胸膜中皮腫、卵巣がん、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、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2017 年 2 月 2 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 スクイブ社は、オプジーボ[®] (一般名：ニボルマブ) について、膀胱がんの一つの組織型である、治療歴を有する局所進行または転移性の尿路上皮がんの治療薬として FDA の承認を取得

- 承認は、オプジーボが 19.6% (95% 信頼区間：15.1 - 24.9; 270 例中 53 例) の奏効率を示した CheckMate -275 試験に基づいています¹。
- オプジーボの投与により、PD-L1 発現レベル (1%以上 vs 1%未満) を問わず、奏効が認められました¹。
- オプジーボは、2 年余りで 6 つのがん腫で承認を取得しました¹。

(ニュージャージー州プリンストン、2017 年 2 月 2 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、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、またはプラチナ製剤を含む化学療法による術前または術後補助療法から 12 カ月以内に病勢進行した、局所進行または転移性尿路上皮がん (mUC) 患者の治療薬として、オプジーボ点滴静注を承認したことを発表しました。この適応は、奏効率および奏効期間に基づき、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¹。mUC に対するオプジーボの推奨用量は 240 mg で、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで、60 分以上かけて 2 週間ごとに静脈内投与します。CheckMate -275 試験において、患者の 19.6% (95% 信頼区間：15.1 - 24.9; 270 例中 53 例) が、オプジーボによる治療に奏効しました。完全奏効を達成した患者の割合は 2.6% (270 例中 7 例)、部分奏効を達成した患者の割合は 17% (270 例中 46 例) でした。奏効が認められた患者において、奏効期間の中央値は 10.3 カ月 (範囲：1.9⁺~12.0⁺カ月; ⁺は打ち切り値) でした。奏効までの期間の中央値 (TTR) は 1.9 カ月 (範囲：1.6~7.2 カ月) でした¹。

オプジーボと関連した「警告および注意」には、次の事象が含まれています：免疫介在性肺臓炎、免疫介在性大腸炎、免疫介在性肝炎、免疫介在性内分泌障害、免疫介在性腎炎および腎機能障害、免疫介在性皮膚関連副作用、免疫介在性脳炎、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¹。下記の「重要な安全性情報」セクションをご参照ください。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 米国コマーシャル部門責任者の Chris Boerner は、次のように述べています。「尿路上皮がんに対する本日のオプジーボの承認により、当社は、より多くの患者さんを助けるという目標をさらに実現することができました。当社のがん免疫療法が尿路上皮がん患者さんの治療選択肢の一つとなり、希望をもたらす可能性があることを、大変うれしく思います。今回の承認は、がん免疫療法に対する当社のコミットメント、そしてオプジーボのような治療法を新たな治療選択肢を必要とするより多くの患者さんに提供するという当社のコミットメントを示すものです。」

FDA は、本承認に係る申請を優先審査の対象として受理し、それ以前には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、またはプラチナ製剤を含む化学療法による術前または術後補助療法から 12 カ月以内に病勢進行した、局所進行または mUC 患者の治療薬として、オプジーボをブレイクスルーセラピー (画期的治療薬) に指定していました。この適応は、奏効率および奏効期間に基づき、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¹。

膀胱がんアドボカシーネットワークの教育研究ディレクターである Stephanie Chisolm は、次のように述べています。「膀胱がんが非常に一般的で、米国で 5 番目に多いがん腫であるということは、あまり知られていません。そのため、私たちは膀胱がんの認知度向上や、患者さんに新たな治療選択肢をもたらす可能性のある研究のサポートに力を注いでいます。今回の承認は、膀胱がんの

コミュニティにとって大変喜ばしい前進であり、患者さんやご家族が必要としていた希望をもたらしてくれます。」

優れた奏効率に基づく承認

CheckMate -275 試験は、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、またはプラチナ製剤を含む化学療法による術前または術後補助療法から 12 カ月年以内に病勢進行した、局所進行または転移性 mUC 患者を対象にオプジーボを評価した第 II 相多施設非盲検単群臨床試験です²。本試験では、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで、患者 270 例にオプジーボ 3 mg/kg を 2 週間ごとに静脈内投与しました。推奨用量は 240 mg で、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで、60 分以上かけて 2 週間ごとに静脈内投与します。主要評価項目は、独立放射線評価委員会 (IRRC) の評価による確定奏効率 (ORR) でした。本試験の被験者の年齢の中央値は 66 歳 (範囲 : 38~90 歳) で、患者の 29% が本試験への登録前に 2 種類以上の全身療法を受けていました。本試験において、患者は PD-L1 の発現状態にかかわらず組み入れられました¹。本試験のデータは、以前、2016 年欧州臨床腫瘍学会で発表されました¹。

本試験では、患者 270 例で 6 カ月の追跡調査を行い、IRRC の評価による確定 ORR によって、有効性が評価されました。オプジーボの ORR は、19.6% (95% 信頼区間 : 15.1 - 24.9) でした¹。PD-L1 発現レベルごとの有効性の詳細は以下の通りです。

転帰、% (例数)	全患者 (270 例)	PD-L1 発現レベル 1%未満 (146 例)	PD-L1 発現レベル 1%以上 (124 例)
IRRC による確定 ORR (95% 信頼区間)	19.6% (53) (15.1-24.9)	15.1% (22) (9.7-21.9)	25.0% (31) (17.7-33.6)
完全奏効率	2.6% (7)	0.7% (1)	4.8% (6)
部分奏効率	17.0% (46)	14.4% (21)	20.2% (25)

メモリアル・スローン・ケタリングがんセンターの Jonathan E. Rosenberg (M.D.) は、次のように述べています。「がん専門医として、進行期および転移性膀胱がんにおけるほぼ 20% という奏効率は、非常に期待の持てる、臨床的に意義のある数字です。」

安全性プロファイルの抜粋

オプジーボの安全性が、CheckMate -275 試験の患者 270 例で評価されました。患者は、中央値 3.3 カ月 (範囲 : 0 カ月-13.4 カ月+) にわたり、オプジーボの投与を受けました。本試験において、患者の 54% で重篤な有害事象が発生しました。患者の 2% 以上で最も多く報告された重篤な有害事象は、尿路感染症、敗血症、下痢、小腸閉塞および全身健康状態低下でした。最も一般的な副作用 (20% 以上) は、疲労 (46%)、筋骨格痛 (30%)、悪心 (22%) および食欲減退 (22%) でした。副作用により、患者の 17% でオプジーボの投与が中止され、46% で投与が延期されました。治療に関連する死亡が、肺臓炎および循環不全により 4 例で発生しました¹。

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、米国で 5 番目に多いがん腫で、2016 年には 77,000 人が新たに診断され、16,000 人以上が亡くなると推定されています³。尿路上皮がんは、膀胱がんでも一般的な組織型であり、膀胱がん患者の約 90% を占めています⁴。膀胱がんの大多数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 50~70% が 5 年以内に再発します⁴。転移性尿路上皮がんの治療において、奏効の持続性に乏しいファーストライン治療が大きな課題となっています。また、進行期尿路上皮がんのセカンドライン治療には、限られた治療選択肢しかありません⁵。

適応症および重要な安全性情報

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。

オプジーボ®（ニボルマブ）は、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進行した、またはプラチナ製剤を含む化学療法による術前または術後補助療法から **12** カ月以内に進行した、局所進行または転移性尿路上皮がん患者を適応としています。この適応は、奏効率および奏効期間に基づき、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。

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。オブ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。オブ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

オブ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またはオブジーボ投与再開に伴う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、オブジーボの投与を完全に中止してください。オブ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。オブ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

オブ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。オブ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。オブジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者では、免疫介在性肝炎が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%で致死的な肝不全、0.4%で入院しました。

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

オブ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ブ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。

オブ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。オブ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。オブ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、オブ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。オブ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、オブ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。オブ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、オブ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。オブ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、オブ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

オブ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。オブ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、オブ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

オブ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、致命的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、オブ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。オブ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、オブ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、あるいは致命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、睇炎、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のウィ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において、オプ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%）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。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、肺炎、呼吸困難、呼吸不全、気道感染症および敗血症でした。Checkmate 275 試験において、オプジーボの投与を受けた患者（270例）の54%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、尿路感染症、敗血症、下痢、小腸閉塞および全身健康状態低下でした。

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、オブジーボ投与群（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、オブジーボ投与群（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（オブジーボ投与群 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、オブ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。Checkmate 275 試験において、オブジーボの投与を受けた患者（270 例）で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、疲労（46%）、筋骨格痛（30%）、悪心（22%）および食欲減退（22%）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、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、オブ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

CheckMate 275 試験：尿路上皮がん

オブジーボの臨床開発プログラム

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社のグローバル開発プログラムは、がん免疫療法における科学的知見に基づいており、さまざまながん腫を対象に、第Ⅲ相を含む全段階において、オブジーボの広範な臨床試験が実施されています。今日に至るまで、オブジーボの臨床試験プログラムには、25,000 人以上の患者さんが参加しています。

ブリストル・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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、当社の製品による治療を通じた患者さんの支援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。

ブリストル・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、患者さんがオブ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.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 をご覧くださるか、[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、今後の出来事等によるか否かを問わず、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 27, 2017. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
2. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.
3. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Stat Fact Sheets: Bladder Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>. Accessed October 7, 2016.
4. Kaufman DS, Shipley W, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet.* 2009;374(9685):239-49.
5. Gartrell B, Sonpavde G. Emerging Drugs for Urothelial Carcinoma. *Informa. Expert Opin Emerg Drugs.* 2013;18(4):477-94.