

2016年10月11日

各位

オプジーボ[®]（一般名：ニボルマブ）が重要な第Ⅲ相 **CheckMate -141** 試験において
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における
患者報告アウトカムを安定化

（ニュージャージー州プリンストン、2016年10月9日）ー Bristol・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（メトトレキサート、ドセタキセルまたはセツキシマブの1つ）を比較評価した重要な第Ⅲ相 **CheckMate -141** 試験における探索的な評価項目から、患者報告による生活の質に関する新たなデータを発表しました。アウトカムの評価では、オプジーボによる患者の症状と、異なる3種類の評価方法による身体機能、役割機能および社会的機能を含む機能評価に安定化が認められました。PD-L1発現および非発現の両患者群において、治験担当医師が選択した治療法群では、ベースライン時から15週目までの患者報告アウトカムにおいて、オプジーボ群と比較して統計的に有意な悪化が認められました。さらに、オプジーボは、治験担当医師が選択した治療法と比較して、大半の機能評価において悪化までの期間を2倍以上延長し、また、疲労、呼吸困難および不眠症の症状悪化までの期間を有意に遅延させました。

現在、海外においては、Bristol・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。

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、小細胞肺癌、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Bristol・マイヤーズ スクイブ社（およびその日本法人であるBristol・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 Bristol・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istol・マイヤーズ スクイブ社が2016年10月9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。

オプジーボ[®] (一般名：ニボルマブ) が重要な第Ⅲ相 CheckMate -141 試験において 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における 患者報告アウトカムを安定化

- 患者の症状や機能面の評価において、治験担当医師が選択した治療法群では統計的に有意な悪化が報告されたのに対し、オプジーボの投与を受けた患者群では症状や機能の安定が報告されました。
- オプジーボは、大半の機能評価において、悪化までの期間を2倍以上延長しました。

(ニュージャージー州プリンストン、2016年10月9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、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 (メトトレキサート、ドセタキセルまたはセツキシマブの1つ) を比較評価した重要な第Ⅲ相 CheckMate -141 試験における探索的な評価項目から、患者報告による生活の質に関する新たなデータを発表しました。アウトカムの評価では、オプジーボによる患者の症状と、異なる3種類の評価方法による身体機能、役割機能および社会的機能を含む機能評価に安定化が認められました。PD-L1 発現および非発現の両患者群において、治験担当医師が選択した治療法群では、ベースライン時から15週目までの患者報告アウトカムにおいて、オプジーボ群と比較して統計的に有意な悪化が認められました。さらに、オプジーボは、治験担当医師が選択した治療法と比較して、大半の機能評価において悪化までの期間を2倍以上延長し、また、疲労、呼吸困難および不眠症の症状悪化までの期間を有意に遅延させました。

これらのデータは、2016年欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 総会において、本日10月9日、午後4:25~4:40 (中央ヨーロッパ夏時間) に開催されるプレジデンシャル・シンポジウムで発表予定であり (抄録番号#LBA4)、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌にも同時に掲載されます。

ロンドンにある Institute of Cancer Research の生物学的がん療法部の教授で、The Royal Marsden NHS Foundation Trust のがん専門臨床医である Kevin Harrington (M.D., Ph.D.) は、次のように述べています。「このタイプの進行頭頸部がんを抱える患者さんは、多くの場合、既存の治療法のかいなく生理学的な影響に苦しみ、心理的および社会的な困難に直面されています。患者報告アウトカムに関するこれらの有望なデータは、オプジーボが進行頭頸部がん患者さんにとって重要な生活の質を改善する可能性について、私たちの理解を深めてくれるものです。」

頭頸部扁平上皮がんは、頭頸部がん全体の約90%を占めており、患者の生理的な機能 (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・社会的な機能に影響を与えます。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社の Health Economics and Outcomes Research 責任者で、バイスプレジデントである John O' Donnell (Ph.D., M.A.) は、次のように述べています。「ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、進行期がんの転帰改善に尽力しており、当社のがん免疫の科学を、頭頸部扁平上皮がん向き合う患者さんのための研究に応用していくことを誇りに思います。CheckMate -141 試験の生活の質に関するデータは、オプジーボがこの治療困難な疾患の患者さんたちの一助になるかもしれないというさらなる知見を提供してくれた重要なものです。」

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第Ⅲ相無作為化非盲検臨床試験です。

患者報告アウトカム (PRO) に関するデータは、欧州がん研究治療機関のクオリティ・オブ・ライフ質問票 (EORTC QLQ-C30)、EORTC 頭頸部がん用モジュール (EORTC QLQ-H&N35) および 3 段階の EQ-5D 質問票 (EQ-5D) を用いて集計されました。質問票による調査は、患者の投与期間中、ベースライン時 (サイクル 1 の初日) と 9 週目、それ以降は 6 週間ごとに実施されました。臨床的関連性は、EORTC サブスケール 10 以上の確立された最小重要差 (MID) で評価されました。EORTC QLQ-C30 および EORTC QLQ-H&N35 の両方の質問票で、オブジーボの投与を受けた患者と治験担当医師が選択した治療法群間で、15 週時点で POR に有意な差が認められました。EORTC QLQ-C30 では、オブジーボの投与を受けた患者ではベースライン時と比較して PRO が安定していたのに対し、治験担当医師が選択した治療法群では身体機能、役割機能および社会的機能 ($p<0.001$ 、対オブジーボ群)、疲労 ($p<0.001$ 、対オブジーボ群)、呼吸困難 ($p<0.001$ 、対オブジーボ群) および食欲不振 ($p=0.004$ 、対オブジーボ群) で有意かつ臨床的に意義のある悪化が認められました。オブジーボは、治験担当医師が選択した治療法と比較して、全般的な健康状態 (オブジーボ群 7.7 カ月 vs 治験担当医師が選択した治療法群 3.0 カ月)、身体機能 (同 7.8 vs 3.6 カ月)、役割機能 (同 8.6 vs 3.8 カ月)、認知機能 (同 7.8 vs 3.3 カ月)、社会的機能 (同 7.7 vs 3.0 カ月) において、悪化までの期間の中央値を 2 倍以上延長しました。心理的機能において、オブジーボ群では悪化までの期間の中央値は 6.7 カ月で、治験担当医師が選択した治療法群では 4.7 カ月でした。また、オブジーボは疲労、不眠症および呼吸困難において臨床的に意義のある悪化を 50% 低減しました ($p=0.008$)。

QLQ-H&N35 質問票への回答では、オブジーボの投与を受けた患者でベースライン時と比較して安定した PRO が認められたのに対し、治験担当医師が選択した治療法群では、疼痛 ($p=0.022$ 、対オブジーボ群)、感覚障害 ($p<0.001$ 、対同群) および社会的接触障害 ($p=0.001$ 、対同群) で有意かつ臨床的に意義のある悪化が認められました。オブジーボは、治験担当医師が選択した治療法と比較して、臨床的に意義のある悪化の割合を、疼痛で 74% ($p<0.001$ 、対治験担当医師が選択した治療法群)、感覚障害では 62% ($p=0.002$ 、対同群)、開口障害では 51% ($p=0.029$ 、対同群) 低減しました。

EQ-5D VAS で測定されたように、オブジーボ群では健康状態が安定したのに対し、治験担当医師が選択した治療法群では、健康状態が低下し、15 週時点で統計的に有意差が認められました

($p=0.037$)。健康状態の悪化までの期間の中央値は、治験担当医師が選択した治療法群で 3.3 カ月であったのに対し、オブジーボ群では 9.1 カ月と 3 倍近くになりました。

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、多くは、口、鼻、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。頭頸部がんは、世界で 7 番目に多いがん腫であり、毎年 60 万人が新たに診断され、年間に 22 万 3,000 人~30 万人が亡くなっていると推定されています。頭頸部扁平上皮がん (SCCHN) の世界的な発症率は、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。転移性のステージ IV では、5 年生存率は 4% 未満と報告されています。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) の感染も口腔・咽頭 SCCHN の急増しているリスク要因となっています。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社：がん免疫の科学とイノベーションの最前線

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、患者さんを全ての活動の中心に据えています。当社は、がん治療の未来に関し、治療困難ながん腫における生存期間を延長し、患者さんのがんとの向き合い方を変革する、革新的ながん免疫療法薬の研究開発に注力しています。

当社は、がん免疫療法の科学的探究をリードしており、転移性悪性黒色腫における初めての 2 つのがん免疫療法薬の併用療法を含め、研究中および承認されたがん免疫療法薬からなる広範囲に及ぶポートフォリオを有しています。また当社は、様々な免疫系経路を標的とするよう開発された 11 種類の分子により、20 以上のがん腫にわたる幅広い患者集団を対象に、特徴的な臨床開発プログラムを展開しています。当社は、深い専門知識と革新的な臨床試験デザインにより、複数のがん腫にわたり併用療法の科学を進歩させ、がん免疫療法薬の併用療法の次なる波を一日も早く実現すべく取り組んでいます。また、免疫バイオマーカーの役割の理解を深め、がん免疫療法が最も奏効する患者さんを識別するための研究においても、最前線に立ち続けています。

がん免疫療法による治療をより多くの患者さんに提供するためには、当社のイノベーションだけでなく、この領域をリードする専門家との密接な協働が不可欠です。臨床現場での標準治療を上回る新たな治療選択肢を提供するために、当社は、学术界や政府、アドボカシー団体、バイオテクノロジー企業と提携しています。

オプジーボについて

オプジーボは、身体の免疫系を利用して抗腫瘍免疫応答を再活性化する PD-1 免疫チェックポイント阻害薬です。がんを攻撃するために身体の免疫系を利用するオプジーボは、複数のがん腫において重要な治療選択肢となっています。

業界をリードするオプジーボの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広範な臨床試験が実施されています。今日に至るまで、オプジーボの臨床試験プログラムには、25,000 人以上の患者さんが参加しています。オプジーボの臨床試験は、治療におけるバイオマーカーの役割を理解すること、特に、PD-L1 の発現によりオプジーボが患者さんにどのようなベネフィットをもたらすかを理解することに役立っています。

オプジーボは、2014 年 7 月に承認を取得した世界初の PD-1 免疫チェックポイント阻害薬で、現在、米国、欧州 および日本を含む 57 カ国で承認されています。2015 年 10 月、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、オプジーボとヤーボイの併用療法において、転移性悪性黒色腫の適応でがん免疫療法薬の組み合わせとして初めて当局の承認を取得し、現在、米国と欧州を含む 47 カ国以上で承認されています。

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 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。

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。

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、重度かつ致命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、致命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、致命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、糖尿病がオプジーボ投与群の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

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 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、オプジーボ投与群の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プジーボ投与群の0.3% (287例中1例)で発生しました。CheckMate 025 試験では、腎損傷がオプジーボ投与群の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プジーボ投与群の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プジーボの投与により発生する可能性があります。オプ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プ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プジーボ投与群の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プジーボ投与群の6% (287例中17例)で発生しました。CheckMate 025 試験では、発疹がオプジーボ投与群の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)がオプジーボ投与群の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、発疹がオプジーボ投与群の22% (263例中58例)で発生しました。免疫介在性発疹がオプジーボ投与群の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

オプ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。CheckMate 067 試験では、脳炎がオプ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。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ブジーボ投与群の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。

オブジーボによる治療後の同種 HSCT の合併症

オブ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、オブ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)がオブ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、および最後にオブ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。

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

