

2016年7月19日

各位

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社
治療歴を有する再発または転移性頭頸部扁平上皮がんについて
オブジーボ®（一般名：ニボルマブ）の薬事関連の最新情報を発表

（ニュージャージー州プリンストン、2016年7月18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、米国および欧州において、治療歴を有する再発または転移性頭頸部扁平上皮がん（SCCHN）患者に対するオブジーボの適応拡大の販売承認申請が米国食品医薬品局（FDA）および欧州医薬品庁（EMA）に受理されたことを発表しました。米国では、FDAがSCCHNを対象としたオブジーボの生物学的製剤承認一部変更申請（sBLA）を優先審査の対象として受理しました。FDAは、2016年4月に同適応に関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）に指定しています。FDAの審査終了の目標期日は2016年11月11日です。欧州では、EMAが同患者群に対する適応追加の承認申請を受理しました。申請の受理により、提出が完了したことが確認され、EMAの中央審査が開始されます。

現在、海外においては、ブリistol・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 2016 年 7 月 18 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 治療歴を有する再発または転移性頭頸部扁平上皮がんについて オブジーボ® (一般名：ニボルマブ) の薬事関連の最新情報を発表

- 米国食品医薬品局 (FDA) および欧州医薬品庁 (EMA) が、治療歴を有する再発または転移性頭頸部扁平上皮がんに対するオブジーボの販売承認申請を受理しました。
- 両申請は、オブジーボと治験担当医師が選択した治療法とを比較した **CheckMate-141** において、オブジーボが主要評価項目である全生存期間を達成した結果に基づいています。

(ニュージャージー州プリンストン、2016 年 7 月 18 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、米国および欧州において、治療歴を有する再発または転移性頭頸部扁平上皮がん (SCCHN) 患者に対するオブジーボの適応拡大の販売承認申請が米国食品医薬品局 (FDA) および欧州医薬品庁 (EMA) に受理されたことを発表しました。米国では、FDA が SCCHN を対象としたオブジーボの生物学的製剤承認一部変更申請 (sBLA) を優先審査の対象として受理しました。FDA は、2016 年 4 月に同適応に関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) に指定しています。FDA の審査終了の目標期日は 2016 年 11 月 11 日です。欧州では、EMA が同患者群に対する適応追加の承認申請を受理しました。申請の受理により、提出が完了したことが確認され、EMA の中央審査が開始されます。

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 Jean Viallet (M.D.) は、次のように述べています。「プラチナ製剤による治療後に進行した頭頸部扁平上皮がんは、予後がとても悪い深刻な疾患であり、過去 10 年近くにわたり、治療法はほとんど進歩していません。オブジーボは、CheckMate -141 試験の結果で、同患者群において第Ⅲ相臨床試験で全生存期間のベネフィットを示した初めてで唯一の PD-1 阻害薬です。今回発表したマイルストーンは、薬事関連のプロセスにおける重要なステップです。オブジーボをこの患者さんたちにお届けするために、当社は米国および欧州の規制当局と連携していきたいと考えています。」

米国および欧州における両申請は、プラチナ製剤による治療歴を有する SCCHN 患者を対象に、オブジーボの全生存期間 (OS) を、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/セツキシマブ) と比較評価した重要な第Ⅲ相無作為化非盲検臨床試験である CheckMate -141 試験の結果に基づいています。あらかじめ計画されていた中間解析の結果に基づき、この臨床試験は 2016 年 1 月に早期有効中止 しました。これは、独立データモニタリング委員会が実施した評価により、治験担当医師が選択した治療法と比較して、オブジーボの投与を受けた患者群において主要評価項目である OS が達成されたと結論付けられたためです。CheckMate -141 試験の OS のデータは、米国がん学会 2016 年度年次総会で初めて発表されました。

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 40 万～60 万人が新たに診断され、年間に 22 万 3,000 人～30 万人が死亡していると推定されています。転移性のステージ IV では、5 年生存率はわずか 4%以下と報告されています。頭頸部扁平上皮がん

(SCCHN) は、頭頸部がん全体の約 90%を占めており、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。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) の感染の増加が口腔・咽頭 SCCHN の急増要因となっています。SCCHN 患者では、生理機能 (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・社会的機能が影響を受けるため、多くの場合、生活の質 (QOL) に影響が生じます。

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。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、さまざまながんと闘う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[®]（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[®]（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[®]（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プ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プジーボ投与群の 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プジーボ投与群の 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プジーボ投与群の 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

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。CheckMate 205 試験および039 試験において、オブジーボ投与群の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ブジーボ投与群の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ブジーボ投与群とエベロリムス投与群で発生し、AST上昇（オブジーボ投与群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、オブジーボ投与群の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 型糖尿病がオブ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ブ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、下垂体炎がオブ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、下垂体炎がオブジーボ投与群の 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、下垂体炎がオブジーボ投与群の 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、副腎機能不全がオブ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、副腎機能不全がオブ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ブ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、副腎機能不全がオブ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）がオブジーボ投与群の 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 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、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 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%）の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 037 試験において、オプジーボ投与群の 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 057 試験において、オプジーボ投与群の 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、オプジーボ投与群の 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、オプ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。オプ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、オプ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、オプジーボ投与群とダカルバジン投与群で最も一般的に

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。