

2016年10月11日

各位

**進行膀胱がん患者を対象とした CheckMate -275 試験の結果により
オブジーボ®（一般名：ニボルマブ）の今後の試験の有用性を確認**

（ニュージャージー州プリンストン、2016年10月8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、CheckMate -275 試験の結果を発表しました。その結果、プラチナ製剤抵抗性の転移性尿路上皮がん患者において、主要評価項目であるオブジーボの確定奏効率（ORR）は、19.6%（95%信頼区間：15.0 – 24.9）でした。奏効は、PD-L1 発現および非発現患者の両方で認められました。PD-L1 発現レベルが1%以上の患者における確定 ORR は 23.8%（95%信頼区間：16.5 – 32.3）、PD-L1 発現レベルが1%未満の患者では 16.1%（95%信頼区間：10.5 – 23.1）でした。確定 ORR は、PD-L1 発現レベルが5%以上の患者で 28.4%（95%信頼区間：18.9 – 39.5）で、PD-L1 発現レベルが5%未満の患者では 15.8%（95%信頼区間：10.8 - 21.8）でした。最低6カ月の追跡調査において、奏効期間の中央値は患者全体では未達であり、患者の77%で奏効が持続中でした。本試験におけるオブジーボの安全性プロファイルは、他のがん種におけるオブジーボの安全性プロファイルと一貫していました。

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、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、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2016 年 10 月 8 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。

進行膀胱がん患者を対象とした CheckMate -275 試験の結果により オブジーボ® (一般名：ニボルマブ) の今後の試験の有用性を確認

- オブジーボの投与を受けた治療歴を有する全患者の確定奏効率は 19.6%でした。
- 持続的な奏効は、PD-L1 発現および非発現患者の両方で認められました。
- 本試験におけるオブジーボの安全性プロファイルは、これまでに報告された試験と一貫していました。

(ニュージャージー州プリンストン、2016 年 10 月 8 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、CheckMate -275 試験の結果を発表しました。その結果、プラチナ製剤抵抗性の転移性尿路上皮がん患者において、主要評価項目であるオブジーボの確定奏効率 (ORR) は、19.6% (95% 信頼区間: 15.0 - 24.9) でした。奏効は、PD-L1 発現および非発現患者の両方で認められました。PD-L1 発現レベルが 1%以上の患者における確定 ORR は 23.8% (95%信頼区間: 16.5 - 32.3)、PD-L1 発現レベルが 1%未満の患者では 16.1% (95% 信頼区間: 10.5 - 23.1) でした。確定 ORR は、PD-L1 発現レベルが 5%以上の患者で 28.4% (95% 信頼区間: 18.9 - 39.5) で、PD-L1 発現レベルが 5%未満の患者では 15.8% (95% 信頼区間: 10.8 - 21.8) でした。最低 6 カ月の追跡調査において、奏効期間の中央値は患者全体では未達であり、患者の 77%で奏効が持続中でした。本試験におけるオブジーボの安全性プロファイルは、他のがん種におけるオブジーボの安全性プロファイルと一貫していました。

これらのデータは、本日 10 月 8 日、2016 年欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 総会の口頭ペーパーセッションにおいて、午前 9 時 15 分~9 時 30 分 (中央ヨーロッパ夏時間) に発表予定です (抄録番号#LBA31_PR)。

マウントサイナイ・アイカーン医科大学、ティッシュがん研究所、泌尿生殖器がん腫瘍内科部長であり内科教授の Matthew Galsky (M.D.) は、次のように述べています。「プラチナ製剤による化学療法にもかかわらず病勢が進行した転移性尿路上皮がん患者さんの予後は不良で、これまでの治療選択肢は非常に限られたものでした。CheckMate -275 試験では、PD-L1 発現および非発現状態の患者さんを含め、オブジーボが奏効した患者さんにおいて、早期の、また持続的な奏効が認められました。これらの有望な結果は、このタイプの進行膀胱がんの治療選択肢としてオブジーボの可能性に関する新たな情報を科学界にもたらしてくれます。」

膀胱がんの一般的な型である尿路上皮がんは、膀胱がん患者の約 90%を占めています。膀胱がんの大多数は早期に診断されますが、患者の約 78%が 5 年以内に再発します。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社のメラノーマおよび泌尿生殖器がん領域の開発責任者である Vicki Goodman (M.D.) は、次のように述べています。「進行転移性尿路上皮がんにおいて、新たな治療アプローチが重要なアンメット・ニーズとなっています。CheckMate -275 試験の結果では、オブジーボの持続的かつ臨床的に意義のある奏効が示され、オブジーボの投与を受けた全患者の奏効率は 19.6%でした。私たちは、これらの結果に基づき、オブジーボがプラチナ製剤抵抗性の進行膀胱がん患者さんの新たな治療選択肢となり得ると確信しています。」

CheckMate -275 試験について

CheckMate -275 試験は、転移段階におけるプラチナ製剤による治療後もしくはプラチナ製剤による術前または術後補助療法から 1 年以内に、進行または再発した転移性または切除不能な尿路上皮がん患者 270 例を対象に、オブジーボの安全性と有効性を評価した第 II 相単群臨床試験です。本試験では、PD-L1 発現の有無にかかわらず、患者を組み入れました。主要評価項目は、全患者と、PD-L1 発現レベル 1% 以上および 5%以上の患者における確定奏効率 (ORR) で、盲検化された独立評価委員会によって評価されました。主な副次的評価項目は、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間

(OS)、安全性および生活の質でした。患者は、オプジーボ 3 mg/kg を 2 週間ごとに静脈内投与されました。奏効の評価は無作為化の 8 週間後から開始され、48 週間にわたって 8 週間ごとに、以降 12 週間ごとに、病勢進行または投与が中止されるまで続けられました。

確定 ORR は、全患者で 19.6% (95% 信頼区間: 15.0 - 24.9) でした。全患者のうち、約半数 (46%) が PD-L1 発現レベル 1%以上、約 30%が PD-L1 発現レベル 5%以上でした。PD-L1 発現レベルが 1%以上の患者 (23.8%; 95% 信頼区間: 16.5 - 32.3) および 5%以上の患者 (28.4%; 95% 信頼区間: 18.9 - 39.5) において、より高い奏効が認められました。オプジーボの奏効は、PD-L1 発現レベルが 1%未満の患者 (16.1%; 95% 信頼区間: 10.5 - 23.1) および 5%未満の患者 (15.8%; 95% 信頼区間 10.8 - 21.8) においても認められました。

治療が奏効した患者 52 例における奏効までの期間の中央値は 1.9 カ月 (1.6 - 5.9 カ月) でした。奏効期間の中央値は未達であり、解析時点で患者の 77%が奏効継続中でした。

PFS の中央値は、全患者で 2.0 カ月 (95% 信頼区間: 1.87 - 2.63)、PD-L1 発現レベルが 1%未満の患者では 1.87 カ月 (95% 信頼区間: 1.77 - 2.04)、PD-L1 発現レベルが 1%以上の患者では 3.55 カ月 (95% 信頼区間: 1.94 - 3.71) でした。OS の中央値は、全患者で 8.74 カ月 (95% 信頼区間: 6.05 - N.A.)、PD-L1 発現レベルが 1%未満の患者では 5.95 カ月 (95% 信頼区間: 4.30 - 8.08)、PD-L1 発現レベルが 1%以上の患者では 11.3 カ月 (95% 信頼区間: 8.74 - N.A.) でした。さらに、EORTC (欧州がん治療研究機構) QLQ-C30 および EQ-5D 視覚評価法の 2 つによる生活の質の評価では、41 週目時点で試験に参加していた患者において、生活の質が維持されていました。

CheckMate -275 試験におけるオプジーボの安全性プロファイルは、他のがん腫におけるオプジーボの安全性プロファイルと一貫していました。オプジーボの投与を受けた患者 270 例のうち、64.4%でグレードを問わない治療に関連する有害事象 (AE) が発現し、グレード 3~4 が 17.8%で発現しました。最も多く報告されたグレードを問わない治療に関連する AE は、疲労 (16.7%)、そう痒症 (9.3%)、下痢 (8.9%)、食欲減退 (8.1%)、甲状腺機能低下症 (7.8%)、悪心 (7.0%)、無力症 (5.9%)、発疹 (5.9%) および発熱 (5.6%) でした。最も多く報告されたグレード 3~4 の治療に関連する AE は、疲労 (1.9%)、下痢 (1.9%)、無力症 (1.5%) および発疹 (1.1%) でした。全患者の 4.8%がグレードを問わない治療に関連する AE により、また 3.0%がグレード 3~4 の治療に関連する AE により投与を中止しました。

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、がん患者さんの生活の質を向上する革新的ながん免疫療法薬の研究開発に焦点を置いたビジョンを持っています。

当社は、がん免疫の科学をリードしており、転移性悪性黒色腫を適応として初めて承認された 2 つのがん免疫療法薬の併用療法を含め、研究中および承認済みの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、臨床開発プログラムにおいては、20 以上のがん腫にわたる幅広い患者集団を対象に、様々な免疫系経路を標的とする 11 種類の分子について臨床研究を進めています。当社は、深い専門知識と革新的な臨床試験デザインによって、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、社内のイノベーションだけでなく、この領域を率いる専門家との密接な協働が不可欠です。当社は、臨床現場での標準治療を上回る新たな治療選択肢を臨床現場に提供することを共通の目標として、学術界、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利益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カ国以上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、あるいは致死の（ベースラインを 7 回を上回る下痢、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。投与前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せん。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 057 試験：非扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）

