

2017年6月5日

各位

オブジーボ®（一般名：ニボルマブ）とヤーボイ®（一般名：イピリムマブ）の併用療法を評価した **CheckMate -204** 試験の有効性データが初めて発表され、脳転移を有する進行期悪性黒色腫患者における抗腫瘍活性が示される

（ニュージャージー州プリンストン、2017年6月4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、脳転移を有する悪性黒色腫患者の治療薬候補としてオブジーボとヤーボイの併用療法を評価する、初の第Ⅱ相臨床試験である **CheckMate -204** 試験の有効性および安全性データを発表しました。評価対象患者 75 例において、主要評価項目である頭蓋内（IC）臨床的有用率（CBR：完全奏効、部分奏効、6 カ月以上の病勢安定の割合の和と定義）は、中央値 9.2 カ月の追跡調査において 60%（95% 信頼区間：48 - 71）でした。これらのデータは、米国臨床腫瘍学会（ASCO）の 2017 年度年次総会において、エリー・クラウン・シアターで開催される悪性黒色腫/皮膚がんセッションで、本日、午前 10 時 12 分～10 時 24 分（米国中部時間）に口頭発表されます。

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、2016 年 12 月に再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、2017 年 3 月には再発又は遠隔転移を有する頭頸部がんに対する承認を取得しました。また、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、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とブリストル・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）は、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、米国プリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2017 年 6 月 4 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<sup>®</sup> (一般名：ニボルマブ) とヤーボイ<sup>®</sup> (一般名：イピリムマブ) の併用療法を評価した **CheckMate -204** 試験の有効性データが初めて発表され、脳転移を有する進行期悪性黒色腫患者における抗腫瘍活性が示される

- 過半数以上 (55%) の患者が頭蓋内における奏効を示し、21%が頭蓋内における完全奏効を達成しました。

(ニュージャージー州プリンストン、2017年6月4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、脳転移を有する悪性黒色腫患者の治療薬候補としてオプジーボとヤーボイの併用療法を評価する、初の第II相臨床試験である **CheckMate -204** 試験の有効性および安全性データを発表しました。評価対象患者 75 例において、主要評価項目である頭蓋内 (IC) 臨床的有用率 (CBR : 完全奏効、部分奏効、6 カ月以上の病勢安定の割合の和と定義) は、中央値 9.2 カ月の追跡調査において 60% (95% 信頼区間 : 48 - 71) でした。これらのデータは、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の 2017 年度年次総会において、エリー・クラウン・シアターで開催される悪性黒色腫/皮膚がんセッションで、本日、午前 10 時 12 分~10 時 24 分 (米国中部時間) に口頭発表されます。

テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター、悪性黒色腫腫瘍内科の准教授である Hussein Tawbi (M.D., PhD) は、次のように述べています。「脳転移はステージIVの悪性黒色腫患者の 60%以上で生じ、病状の悪化や死亡の主な原因となっています。**CheckMate -204** 試験から得られたこれらの結果は、悪性黒色腫で未治療の脳転移を有する患者さんの治療薬としてがん免疫療法薬の併用療法を評価した初めての有効性データです。この患者群では放射線療法が基本となっており、全身療法による治療は画期的なアプローチであると言えます。」

患者の 21% (16 例) が頭蓋内における完全奏効を、33% (25 例) が部分奏効を達成し、5% (4 例) が病勢安定を示しました。頭蓋内奏効率 (ORR) は 55% (95% 信頼区間 : 43 - 66) であり、安全性プロファイルは、脳転移のない悪性黒色腫患者においてこれまでに報告されたデータと一貫していました。治療に関連するグレード 3~4 の有害事象 (AE) が、患者の 52% (39 例) で発生し、うち 8% (6 例) において、頭痛を含む神経性の事象が発生しました。治療に関連する死亡が 3 例で発生し、心原性ショック、頭蓋内出血および悪性新生物進行によるものでした。

プリストル・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。「**CheckMate -204** 試験が重要なのは、脳転移を有する進行期悪性黒色腫患者さんの治療に関する研究が限られたものしかないためです。最近まで、これらの患者さんは臨床試験の対象から除外されてきました。これらのデータは、オプジーボおよびヤーボイに関して新たな科学的知見をもたらすものであり、広範な患者集団において、この併用療法がもたらし得るベネフィットを研究する当社の不断のコミットメントを示しています。」

**CheckMate -204** 試験は、悪性黒色腫が脳転移し、0.5~3.0 cm の無症候性脳転移が 1 カ所以上に発生した患者 75 例を対象とした第II相非盲検臨床試験です。本試験ではオプジーボとヤーボイの併用療法に続いてオプジーボ単剤療法を実施し、有効性と安全性が評価されました。主要評価項目は、IC CBR でした。副次的評価項目には、全生存期間、頭蓋外の CBR および安全性が含まれました。

患者は、病勢進行または毒性が認められるまで、オプジーボ 1 mg/kg + ヤーボイ 3 mg/kg を 3 週間ごとに 4 回投与され、続いてオプジーボ 3 mg/kg を 2 週間ごとに投与されました。併用療法による治療中に重度の AE を発現した患者は、毒性が解消された場合、オプジーボ単剤療法を受けることができました。脳内で特定の部位に限られた進行 (oligo-progression) が見られた患者では、測定可能な脳転移が残存していた場合、定位放射線療法が許可されました。併用療法の投与回数は中央値で 3 回 (範囲 : 1~4 回) であり、患者 28 例 (37%) が併用療法による導入療法を 4 回受け、患者 42 例 (56%) がオプジーボ単剤療法による維持療法 (中央値 12 回、範囲 : 1~36 回) を開始しました。

## 転移性悪性黒色腫（メラノーマ）について

悪性黒色腫（メラノーマ）は、皮膚にある色素産生細胞（メラノサイト）の無秩序な増殖を特徴とする皮膚がんの一形態です。転移性悪性黒色腫は、この疾患の中でも最も致死性が高く、皮膚表面だけでなく、他の臓器にもがんが転移した状態です。悪性黒色腫の発症率は、過去 30 年間にわたり着実に上昇しています。米国では、2017 年には 87,000 人が新たに悪性黒色腫と診断され、悪性黒色腫に関連する死者数は 9,700 人を超えると推定されています。世界保健機関は、2035 年までに、全世界における悪性黒色腫の患者数が 388,262 人に達し、関連死者数は 98,288 人に上ると推定しています。悪性黒色腫は、早期の段階に治療すれば大部分が治癒可能です。しかし、ステージ IV の進行期悪性黒色腫と診断された米国の患者の場合、5 年生存率は平均 15~20%、10 年生存率は約 10~15%です。

## ブリistol・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istol・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、治療困難ながん患者さんの予後を改善する革新的ながん免疫療法（I-O）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、研究中の化合物および承認済みの医薬品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、50 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 14 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り、複数のがん腫において、I-O/I-O、I-O/化学療法、I-O/分子標的薬および I-O/放射線療法といった併用療法を進歩させ、治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に対する理解を深め、患者さんそれぞれの腫瘍が持つ生物学的特性をいかに治療決定の指針として利用することができるかという研究においても、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istol・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となり、現在、米国、欧州 および日本を含む 50 カ国以上で承認されています。2015 年 10 月、ブリistol・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承認を取得し、現在、米国と欧州を含む 50 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 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**）およびブレンツキシマブ ベドチンによる治療後、または自家 **HSCT** を含む **3** 種類以上の全身治療後に再発または進行した成人の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。患者に肺臓炎の症状がないか、また **X** 線画像で徴候がないか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。オプジーボの単独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6.0%（266例中16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4.9%（266例中13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、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%）で発生し、そのうち0.2%が致死的な肝不全であり、0.4%が入院でした。

### 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、完全に投与を中断してください。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%）で発生しました。TENによる死亡が1例（0.2%）で発生しました。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ブ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。オブ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。オブジーボの臨床試験を通して、オブジーボ投与群の 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

オブ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、オブ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。オブ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、オブ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自家造血幹細胞移植（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 037 試験において、オブジーボ投与群（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（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 067 試験において、オブジーボとヤーボイの併用療法群（313 例）において、オブジーボ群（313 例）と比較して、重篤な副作用（併用療法群 73%に対し、オブジーボ群 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。オブジーボとヤーボイの併用療法群とオブジーボ群で最も多く（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、オブジーボ群 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、オブジーボ投与群（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、オブジーボ投与群（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、投与の中止につながった副作用（7%）および投与の遅延につながった副作用（34%）が報告されました（266 例）。重篤な副作用は患者の 26%で報告されました。患者の 1%以上で最も多く報告された重篤な副作用は、肺炎、インフルエンザ・リアクション、発熱、大腸炎もしくは下痢、胸水、肺臓炎および発疹でした。患者 11 例が病勢進行以外の原因によって死亡し、うち 3 例がオブジーボの最終投与から 30 日以内に副作用により、2 例がオブジーボの投与終了から 8~9 カ月後に感染症により、6 例が同種 HSCT の合併症により死亡しました。CheckMate 141 試験において、オブ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。オブ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、オブ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。オブ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、オブジーボ投与群（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、オブジーボ投与群（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 067 試験において、オブ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。オブジーボ投与群（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 試験において、オブジーボ投与群（266 例）で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、上気道感染症（44%）、疲労（39%）、咳嗽（36%）、下痢（33%）、発熱（29%）、筋骨格痛（26%）、発疹（24%）、悪心（20%）、そう痒症（20%）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



