

2017年6月5日

各位

ASCO においてオプジーボ® (一般名：ニボルマブ) の進行期子宮頸がん、膣がんおよび外陰がん患者を対象とした第 I / II 相 CheckMate -358 試験におけるデータを公表

(ニュージャージー州プリンストン、2017年6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、ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染と関連のある進行期の子宮頸がん、膣がんおよび外陰がん患者を対象にオプジーボ (一般名：ニボルマブ) を評価した第 I / II 相 CheckMate -358 試験のコホートにおけるデータを初めて公表したことを発表しました。このコホートには患者 24 例が組み入れられ、うち 19 例が子宮頸がん患者でした。進行期子宮頸がん、膣がんおよび外陰がん患者を対象とした第 I / II 相 CheckMate -358 試験 (24 例) の予備的な有効性評価では、主要評価項目である奏効率 (ORR) は 20.8% (95% 信頼区間：7.1 - 42.2) であり、病勢コントロール率 (完全奏効、部分奏効および病勢安定を示した患者の割合) は 70.8% でした。無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 5.5 カ月 (95% 信頼区間：3.5 - 未達)、全生存期間 (OS) の中央値は未達でした。奏効は子宮頸がん患者においてのみ認められました。子宮頸がんの患者 19 例のうち 5 例に完全奏効および部分奏効が認められ、ORR は 26.3% (95% 信頼区間：9.1 - 51.2) でした。6 カ月の追跡調査時点における奏効期間の中央値は未達でした。オプジーボの安全性プロファイルは、これまでに報告された他のがん腫におけるオプジーボ単剤療法の結果と一貫していました。グレード 3~4 の治療に関連する有害事象 (AE) は、患者の 12.5% で発生しました。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、本日、午後 4 時 12 分~4 時 24 分 (米国中部夏時間) 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、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istol・マイヤーズ スクイブ社が 2017 年 6 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。

ASCO においてオプジーボ® (一般名：ニボルマブ) の進行期子宮頸がん、膣がんおよび外陰がん患者を対象とした第 I/II 相 CheckMate -358 試験におけるデータを公表

- PD-L1 発現および HPV 感染の有無ならびに全身療法による前治療回数にかかわらず、子宮頸がん患者における奏効率は 26.3%でした。
- 6 カ月の追跡調査時点における奏効期間の中央値は未達でした。

(ニュージャージー州プリンストン、2017 年 6 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、本日、ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染と関連のある進行期の子宮頸がん、膣がんおよび外陰がん患者を対象にオプジーボ (一般名：ニボルマブ) を評価した第 I/II 相 CheckMate -358 試験のコホートにおけるデータを初めて公表したことを発表しました。このコホートには患者 24 例が組み入れられ、うち 19 例が子宮頸がん患者でした。進行期子宮頸がん、膣がんおよび外陰がん患者を対象とした第 I/II 相 CheckMate -358 試験 (24 例) の予備的な有効性評価では、主要評価項目である奏効率 (ORR) は 20.8% (95% 信頼区間：7.1 - 42.2) であり、病勢コントロール率 (完全奏効、部分奏効および病勢安定を示した患者の割合) は 70.8%でした。無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 5.5 カ月 (95% 信頼区間：3.5 - 未達)、全生存期間 (OS) の中央値は未達でした。奏効は子宮頸がん患者においてのみ認められました。子宮頸がんの患者 19 例のうち 5 例に完全奏効および部分奏効が認められ、ORR は 26.3% (95% 信頼区間：9.1 - 51.2) でした。6 カ月の追跡調査時点における奏効期間の中央値は未達でした。オプジーボの安全性プロファイルは、これまでに報告された他のがん腫におけるオプジーボ単剤療法の結果と一貫していました。グレード 3~4 の治療に関連する有害事象 (AE) は、患者の 12.5%で発生しました。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、本日、午後 4 時 12 分~4 時 24 分 (米国中部夏時間) に口頭発表されます。

フランス・ヴィルジュイフにあるギュスターヴ・ルシーがん研究所の上級内科医であり、治験責任医師を務めた Antoine Hollebecque (M.D.) は、次のように述べています。「CheckMate -358 試験のこれらの結果は、進行期子宮頸がん、膣がんおよび外陰がん患者さんの治療における重大な課題に対処するため、がん免疫療法薬の可能性を研究する価値を実証するものです。治験医として、進行期子宮頸がん患者さんにおける今回の結果に勇気付けられており、計画されているより長期の解析から得られるデータにも期待しています。」

性的接触により感染する HPV は、子宮頸がんの 90%以上、膣がんの約 75%および外陰がんの 69%と関連しています。進行期子宮頸がん患者のファーストライン治療は、化学療法のみまたは放射線療法との併用である場合が多く、ステージ III および IV の 5 年生存率は 16%~35%程度です。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社、開発責任者の Shinta Cheng (M.D., Ph.D.) は、次のように述べています。「CheckMate -358 試験のコホートに組み入れられた進行期の子宮頸がん、膣がんおよび外陰がん患者さんにおけるオプジーボの抗腫瘍効果に関する今回の初回評価は、今後さらなる研究を実施する後押しとなるものです。これは、特に化学療法または放射線療法が奏効しなかった場合、患者さんが選択可能なオプションが非常に限られているためです。これらの試験結果は、ウイルス性の婦人科がんを含め、一人でも多くの適格患者さんにがん免疫療法のベネフィットをいかにもたらせるかについて探索する当社の継続的なコミットメントを示しています。」

CheckMate -358 試験 (抄録番号#5504) について

CheckMate -358 試験は、ウイルス感染と関連のあるがん (メルケル細胞がん、胃がん・胃食道接合部がん、上咽頭がん、頭頸部扁平上皮がん、子宮頸部・膣・外陰部・肛門管・陰茎の扁平上皮がん) の成人患者を対象にオプジーボの単剤療法および併用療法の安全性と有効性を評価する進行中の複数コホートからなる非盲検非対称多施設国際共同第 I/II 相臨床試験です。

患者は、がん腫、病期（ステージ）、切除可能性によって適格性を判断され、次の5つの治療コホートのいずれかへ組み入れられました：オプジーボ単剤療法による術前補助療法、転移性疾患に対するオプジーボ単剤療法、転移性疾患に対するオプジーボとヤーボイの併用療法、転移性疾患に対するオプジーボと抗LAG-3の併用療法、転移性疾患に対するオプジーボとダラツムマブの併用療法。

術前補助療法コホートの患者は、予定された手術の前にオプジーボ 240 mg を2回静脈内投与され、単剤療法コホートの患者は、同意を撤回するか、忍容できない毒性または病勢進行が認められるまで、オプジーボ 240 mg を2週間ごとに静脈内投与されました。

試験の第Ⅱ相における主要評価項目は、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST）1.1の基準を用いて治験担当医師が評価した奏効率および安全性でした。副次的評価項目には、無増悪生存期間、全生存期間および奏効期間が含まれました。

ヒトパピローマウイルス（HPV）および子宮頸がん、膣がん、および外陰がんについて

性的接触によってヒトパピローマウイルス（HPV）に感染した患者の大部分は、免疫系によって初期感染を効果的に排除することができます。しかしながら、10%~15%の感染患者において、生涯にわたる持続感染が生じ、ウイルスによる免疫抑制が起こり、子宮頸がん、膣がんおよび外陰がんといったがんを発症するリスクが高まります。

世界的に見ると、子宮頸がんは女性で4番目に多いがんであり、2012年には推定53万人が新たに診断され、女性のがんによる死因の7.5%を占めています。世界では、推定100万人以上が、HPVの長期感染を原因とする子宮頸がん罹患しています。子宮頸がんより珍しい膣がんおよび外陰がんにおいて、2008年の年間新規患者数はそれぞれ推定13,000人および27,000人であり、婦人科がん全体の2%および4%を占めました。

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、さまざま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となり、現在、米国、欧州 および日本を含む60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、オブ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** 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、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、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。

オブジーボ® (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、オブ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。

オブジーボ® (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。

オブジーボ® (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。

オブジーボ® (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。

オブジーボ® (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。オブ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 6.0% (266 例中 16 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 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%) 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、腱炎、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。妊娠の可能性のある女性には、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

