

2016年11月29日

各位

欧州委員会、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 オプジーボ[®]（一般名：ニボルマブ）を
自家造血幹細胞移植およびブレンツキシマブ ベドチンによる治療後の
再発または難治性古典的ホジキンリンパ腫の成人患者の治療薬として承認

（ニュージャージー州プリンストン、2016年11月22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、欧州委員会が、自家造血幹細胞移植（ASCT）およびブレンツキシマブ ベドチンによる治療後の再発または難治性古典的ホジキンリンパ腫（cHL）の成人患者の治療薬として、オプジーボ（一般名：ニボルマブ）を承認したことを発表しました。オプジーボは、血液がんを適応として欧州連合（EU）で承認された初めてで唯一のPD-1阻害薬です。この承認により、EUの28の加盟国全てにおいて、再発または難治性cHLを適応としたオプジーボの販売拡大が可能になります。

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、胃食道接合部がんおよび食道がん、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 11 月 22 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。

欧州委員会、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社のオプジーボ® (一般名：ニボルマブ) を自家造血幹細胞移植およびブレンツキシマブ ベドチンによる治療後の再発または難治性古典的ホジキンリンパ腫の成人患者の治療薬として承認

- 血液がんを適応として欧州連合 (EU) で承認された初めてで唯一の PD-1 阻害薬です。
- 承認は、CheckMate -205 試験および CheckMate -039 試験の 2 つの試験の統合解析データで示された奏効率に基づいています。
- オプジーボは、EU において 2 年以内に 4 つの異なるがん腫で 6 件目の承認を取得するというマイルストーンを達成しました。

(ニュージャージー州プリンストン、2016 年 11 月 22 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、欧州委員会、自家造血幹細胞移植 (ASCT) およびブレンツキシマブ ベドチンによる治療後の再発または難治性古典的ホジキンリンパ腫 (cHL) の成人患者の治療薬として、オプジーボ (一般名：ニボルマブ) を承認したことを発表しました。オプジーボは、血液がんを適応として欧州連合 (EU) で承認された初めてで唯一の PD-1 阻害薬です。この承認により、EU の 28 の加盟国全てにおいて、再発または難治性 cHL を適応としたオプジーボの販売拡大が可能になります。

この承認は、ASCT およびブレンツキシマブ ベドチンによる治療後の再発または難治性 cHL 患者を対象とした第 II 相 CheckMate -205 試験および第 I 相 CheckMate -039 試験の統合解析データに基づいています。有効性評価の対象となった患者のサブセット (95 例) において、主要評価項目である独立放射線評価委員会の評価による奏効率 (ORR) は、66% (95% 信頼区間 : 56 - 76、95 例中 63 例) でした。完全奏効を達成した患者の割合は 6% (95% 信頼区間 : 2 - 13、95 例中 6 例)、部分奏効の割合は 60% (95% 信頼区間 : 49 - 70、95 例中 57 例) でした。12 カ月時点の無増悪生存率は 57% (95% 信頼区間 : 45 - 68) でした。オプジーボと関連した「警告および注意」には、次の事象が含まれています：免疫介在性肺臓炎、免疫介在性大腸炎、免疫介在性肝炎、免疫介在性腎炎および腎機能障害、免疫介在性内分泌障害、免疫介在性発疹、その他の免疫介在性副作用、インフュージョン・リアクション、オプジーボによる治療後の cHL における同種の造血幹細胞移植 (HSCT) の合併症。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社のシニア・バイスプレジデント兼最高戦略責任者であるエマニュエル・ブリンは、次のように述べています。「今回の承認により、オプジーボは、EU で血液がんを適応として承認された初めてで唯一の PD-1 阻害薬となりました。自家造血幹細胞移植およびブレンツキシマブ ベドチンによる治療後の再発または難治性古典的ホジキンリンパ腫の成人患者さんにとって重要なことであり、当社は、この承認を大変誇りに思っております。また、オプジーボは、EU において血液がんを適応として 6 カ月以内に承認された、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の 2 つ目のがん免疫療法薬です。」

本試験の治験責任医師で、ドイツ・ケルンにあるケルン大学病院、血液腫瘍部門、内科教授の Andreas Engert (M.D.) は、次のように述べています。「血液専門医として、私は古典的ホジキンリンパ腫の治療の難しさや、治療歴を有する患者さんのニーズを実感してきました。本日、EU において、自家造血幹細胞移植およびブレンツキシマブ ベドチンによる治療後の再発または難治性古典的ホジキンリンパ腫の成人患者さんの治療薬としてオプジーボが承認され、この治療困難な患者さんに対して、優れた奏効率と奏効の持続性を示した全く新しい治療法がもたらされることを、非常にうれしく思っています。」

CheckMate -205 試験および CheckMate -039 試験の統合解析データにおいて、奏効までの期間の中央値は 2.0 カ月 (範囲 : 0.7~11.1 カ月) であり、奏効が認められた患者において、奏効期間の中

中央値は 13.1 カ月（95% 信頼区間：9.5 - 評価不能、範囲：0.0+～23.1+カ月）でした。病勢安定は、患者の 23%で認められました。CheckMate -205 試験のコホート B の患者 80 例を評価した事後解析では、患者 37 例が、ブレンツキシマブ ベドチンによる前治療に奏効していなかったことが判明しました。これらの患者 37 例において、オブジーボによる治療の ORR は 59.5%（37 例中 22 例）、奏効期間の中央値は 13.14 カ月でした。

cHL におけるオブジーボの安全性は、CheckMate -205 試験（240 例）および CheckMate -039 試験（23 例）の成人患者 263 例を対象に評価されました。これらの患者（安全性解析対象患者計 263 例）のうち、重篤な有害事象（AE）が患者の 21%で発生しました。最も一般的（患者の 1%以上）に報告された重篤な AE 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。最も一般的（患者の 20%以上）に報告された AE は、疲労（32%）、上気道感染症（28%）、発熱（24%）、下痢（23%）、咳嗽（22%）でした。患者の 23%が AE により投与を延期し、患者の 4.2%が AE により投与を中止しました。オブジーボによる治療後に同種 HSCT を受けた患者 40 例中 6 例が、合併症により死亡しました。これら 40 例の患者は、同種 HSCT 後に、中央値 2.9 カ月（範囲：0～22 カ月）にわたり追跡調査されました。

古典的ホジキンリンパ腫について

ホジキン病とも呼ばれるホジキンリンパ腫（HL）は、体の免疫系の一部であり、リンパ球と呼ばれる白血球に発現するがんです。欧州連合では、2012 年に約 12,200 人が新たに診断され、2,600 人がホジキンリンパ腫で亡くなりました。この疾患では、多くが成人早期（20 歳～40 歳）および成人後期（55 歳以上）で診断されます。古典的ホジキンリンパ腫はホジキンリンパ腫の中で最も一般的で、全症例の 95%を占めています。

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、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に対する理解を深め、がん免疫療法が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。

オブジーボについて

オブジーボは、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ブジーボは、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ブ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、オブ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。オブ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 の発現によりオブ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。

オブジーボは、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 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** 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。

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。

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。オブジーボの単剤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

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%）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

オブ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。致死性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%）発生しました。TEN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 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。妊娠の可能性のある女性には、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（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（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%）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 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、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。**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。

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

