

2017年5月8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、
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頭頸部扁平上皮がんの成人患者の
治療薬として承認

（ニュージャージー州プリンストン、2017年4月28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（EC）が、オプジーボ（一般名：ニボルマブ）単剤療法を、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頭頸部扁平上皮がん（SCCHN）の成人患者の治療薬として承認したことを発表しました。オプジーボは、第Ⅲ相臨床試験において、この患者集団の全生存期間（OS）を有意に延長したことを証明した初めてで唯一のがん免疫療法（I-O）薬です。

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、小細胞肺がん、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・再発の非小細胞肺がん、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、小細胞肺がん、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、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2017 年 4 月 28 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、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頭頸部扁平上皮がんの成人患者の治療薬として承認

- オプジーボは、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頭頸部扁平上皮がんの成人患者の治療薬として、欧州において承認を取得した初めてで唯一のがん免疫療法薬です。
- オプジーボは、現在 5 つの異なるがん腫における 7 つの適応で EC より承認を受けています。
- 頭頸部扁平上皮がんの治療薬としては、欧州では 10 年以上ぶりの承認です。

(ニュージャージー州プリンストン、2017 年 4 月 28 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 (EC) が、オプジーボ (一般名：ニボルマブ) 単剤療法を、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頭頸部扁平上皮がん (SCCHN) の成人患者の治療薬として承認したことを発表しました。オプジーボは、第Ⅲ相臨床試験において、この患者集団の全生存期間 (OS) を有意に延長したことを証明した初めてで唯一のがん免疫療法 (I-O) 薬です。

ロンドンにあるインスティテュート・オブ・キャンサー・リサーチの生物学的がん療法部教授で、ロイヤル・マーズデン NHS 財団トラストの腫瘍専門臨床医である Kevin Harrington (M.D., Ph.D.) は、次のように述べています。「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頭頸部扁平上皮がんの成人患者さんは、衰弱が激しく治療困難で予後が極めて不良なこの疾患と闘っておられます。この深刻な疾患と闘う患者さんを手助けする腫瘍専門医として、ニボルマブが患者さんの全生存期間を延長できる可能性のある新たな治療選択肢としてできるだけ広範囲の患者さんに提供できることを期待しています。」

この承認は、術後補助、術前補助、原発または転移の段階で、プラチナ製剤による治療中または治療後 6 カ月以内に腫瘍が進行したプラチナ製剤抵抗性の再発または転移性 SCCHN の 18 歳以上の患者を対象に、オプジーボと治験担当医師が選択した治療法を比較評価した国際共同第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。この試験結果は、昨年 10 月にニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌に初めて掲載されました。治験担当医師が選択した治療法には、メトトレキサート、ドセタキセル、またはセツキシマブが含まれていました。主要評価項目は OS でした。試験の副次的評価項目には、無増悪生存期間 (PFS) および奏効率 (ORR) が含まれていました。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社のエグゼクティブ・バイスプレジデント兼最高コマーシャル責任者である Murdo Gordon は、次のように述べています。「欧州委員会によるオプジーボの承認は、進行頭頸部がん患者さんに新たな治療選択肢が 10 年ぶりにもたらされただけでなく、頭頸部扁平上皮がんに対して初めてがん免疫療法薬が承認されたことを意味します。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、がん患者さんの生存期間の常識を覆すべく、今後も注力を続けます。オプジーボが欧州で承認されたことを受け、できる限り早く患者さんの元に届けられるよう、欧州連合の保健当局と連携していきます。」

この重要な試験の中間解析において、オプジーボは統計学的に有意な OS の延長を示し、死亡リスクを 30%低減しました (ハザード比=0.70 [95% 信頼区間 : 0.53-0.92; p=0.0101])。OS の中央値は、オプジーボ群で 7.5 カ月 (95% 信頼区間 : 5.5-9.1)、治験担当医師が選択した治療法群では 5.1 カ月 (95% 信頼区間 : 4.0-6.0) でした。PFS (ハザード比=0.89; 95% 信頼区間 : 0.70-1.13) および ORR (オプジーボ群で 13.3% [95% 信頼区間 : 9.3-18.3]) に対し、治験担当医師が選択した治療法群で 5.8% [95% 信頼区間 : 2.4-11.6]) のいずれの項目においても、両群間には統計学的有意差

はありませんでした。今回の EC による承認は、米国臨床腫瘍学会（ASCO）の第 53 回年次総会にて発表される予定の最新の試験結果に基づいています。

患者報告アウトカム（PRO）が、次の欧州がん治療研究機構（EORTC）のクオリティ・オブ・ライフ評価：質問票（EORTC QLQ-C30）、頭頸部がん用モジュール（EORTC QLQ-H&N35）および 3 段階の EQ-5D 質問票（EQ-5D）を用いて評価されました。オブジーボによる治療を受けた患者は安定した PRO を示したのに対し、治験担当医師の選択した治療法を受けた患者では、機能面（身体機能、役割機能および社会的機能など）ならびに健康状態の顕著な悪化、および総体症状の悪化（疲労、呼吸困難、食欲減退、疼痛、感覚障害など）が見られました。

CheckMate -141 試験におけるオブジーボの安全性プロファイルは、悪性黒色腫および非小細胞肺癌患者を対象としたこれまでの試験と一貫していました。オブジーボの投与を受けた患者の 49% で、重篤な副作用が発生しました。オブジーボの投与を受けた患者で最も多く（2%以上）報告された重篤な副作用は、肺炎、呼吸困難、誤嚥性肺炎、呼吸不全、気道感染症および敗血症でした。

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、年間 40 万～60 万人が新たに診断され、年間に 22 万 3,000 人～30 万人が亡くなっ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 4%未満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ています。欧州および北米では、ヒトパピローマウイルス（HPV）の感染も口腔・咽頭 SCCHN の急増要因となっています。

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 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当局の承認を取得し、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。

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 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

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。

オブ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。オブ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。オブ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、オブ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。オブ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、オブ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。オブ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、オブ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。オブ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、オブ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

オブ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。オブ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、オブ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

オブ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、オブ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。オブ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、オブ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

オブ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、オブ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、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 037 試験において、オプジーボ投与群（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、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。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（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%）、咳嗽（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。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に（10%以上）報告さ

