



2017年3月28日

各位

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社、オプジーボ[®]（一般名：ニボルマブ）について
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 **CHMP** から肯定的見解を受ける

ニュージャージー州プリンストン、2017年3月23日）ーブリ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、医薬品委員会（CHMP）が、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、オプジーボ単剤療法の承認を推奨したことを発表しました。CHMPの推奨は、今後、欧州連合（EU）で医薬品を承認する権限を持つ欧州委員会（EC）によって審査されます。今回のCHMPの肯定的見解は、SCCHNの同適応に対して初めてPD-1阻害薬を推奨するものです。オプジーボは、これまでに4つの異なるがん腫における6つの適応でECより承認を受けています。

現在、海外においては、ブリistol・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24日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はブリistol・マイヤーズ スクイブ社（およびその日本法人であるブリistol・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istol・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 3 月 23 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。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社、オプジーボ[®] (一般名：ニボルマブ) について 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 CHMP から肯定的見解を受ける

- 進行期頭頸部がんの治療薬として CHMP の肯定的見解を受けた初めてのがん免疫療法薬です。
- 肯定的見解は、第Ⅲ相 CheckMate -141 試験で示された全生存期間のベネフィットに基づいています。

ニュージャージー州プリンストン、2017 年 3 月 23 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、医薬品委員会 (CHMP) が、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、オプジーボ単剤療法の承認を推奨したことを発表しました。CHMP の推奨は、今後、欧州連合 (EU) で医薬品を承認する権限を持つ欧州委員会 (EC) によって審査されます。今回の CHMP の肯定的見解は、SCCHN の同適応に対して初めて PD-1 阻害薬を推奨するものです。オプジーボは、これまでに 4 つの異なるがん腫における 6 つの適応で EC より承認を受けています。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社、シニア・バイスプレジデント兼最高戦略責任者のエマニュエル・ブリンは、次のように述べています。「頭頸部扁平上皮がん患者さんの半数近くが治療から 2 年以内に再発を経験しますが、過去 10 年間で治療法にはわずかな進歩しか見られず、この深刻な疾患を抱える患者さんの新たな治療選択肢の必要性が非常に高いことを示しています。当社は、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、CHMP がオプジーボの承認を推奨したことを大変うれしく思っており、EU の患者さんの治療選択肢としてオプジーボが審査されるにあたり、EC と連携していきます。」

術後補助、原発、再発または転移の段階の、プラチナ製剤による治療歴を有する SCCHN 患者を対象に、オプジーボの全生存期間 (OS) を治験担当医師が選択した治療法 (メトトレキサート、ドセタキセル、またはセツキシマブ) と比較評価した重要な第Ⅲ相無作為化非盲検臨床試験である CheckMate -141 試験の結果に基づき、CHMP は肯定的見解を採択しました。あらかじめ計画されていた中間解析の結果に基づき、2016 年 1 月に、この臨床試験は早期有効で中止されました。これは、独立データモニタリング委員会が実施した評価により、治験担当医師が選択した治療法と比較して、オプジーボの投与を受けた患者において OS の優越性が認められ、主要評価項目が達成されたと結論付けられたためです。CheckMate -141 試験の OS のデータは、米国がん学会 2016 年度年次総会で初めて発表されました。CheckMate -141 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これまでの試験と一貫していました。

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、通常、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、毎年 40~60 万人が新たに診断され、年間 22 万 3,000~30 万人が亡くな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~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。SCCHN 患者では、生理機能 (呼吸、嚥下、飲食)、個人的な特徴 (容姿、話し方、声)、感覚機能 (味覚、嗅覚、聴覚) および心理的・社会的機能が影響を受けるため、多くの場合、生活の質 (QOL) に影響が生じます。

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、35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13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、学术界、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、EU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EU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%）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%）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 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（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。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(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)報告された副作用は、咳嗽および呼吸困難であり、治験医師が選択した治療法群よりも高い確率で発生しました。Checkmate 275試験において、オブジーボの投与を受けた患者(270例)で最も一般的に(20%以上)報告された副作用は、疲労(46%)、筋骨格痛(30%)、悪心(22%)および食欲減退(22%)でした。

