

2015年4月27日

各位

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社 オプジーボ（ニボルマブ）について
一次治療および治療歴を有する進行期悪性黒色腫患者の治療薬として
EUの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、2015年4月24日）ーブリistol・マイヤーズ スクイブ社（NYSE : BMY）は、欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会（CHMP）が、PD-1免疫チェックポイント阻害薬であるオプジーボ（一般名：ニボルマブ）が、一次治療および治療歴を有する進行期（切除不能または転移性）悪性黒色腫患者の治療薬として承認されるべきとの肯定的見解を採択したことを発表しました。これはCHMPによるPD-1免疫チェックポイント阻害薬に対する初めての肯定的見解で、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によって審査されます。

2011年9月に小野薬品とブリistol・マイヤーズ スクイブ社が締結したライセンス契約で、本剤の北米以外の地域のうち、小野薬品が開発および商業化の権利を留保する日本・韓国・台湾を除く全世界において、オプジーボを独占的に開発および商業化する権利をブリistol・マイヤーズ スクイブ社に供与しました。さらに、2014年7月23日にはこの戦略的提携契約をさらに拡張し、日本・韓国・台湾において、オプジーボを含む複数の免疫療法薬を単剤療法および併用療法として両社で共同開発・商業化することに合意しました。

米国では、オプジーボは2014年12月にYervoyでの治療後、かつ、BRAF V600変異陽性の場合、BRAF阻害剤での治療後に病勢進行が認められた切除不能または転移性悪性黒色腫の治療薬として迅速承認され、更に2015年3月に、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・再発が認められた進行期肺扁平上皮がん患者の治療の適応が追加承認されました。また、海外においては、現在ブリistol・マイヤーズ スクイブ社が腎細胞がん、頭頸部がん、血液がん、膠芽腫、大腸がん、膵臓がん、胃がん、肝細胞がん、トリプルネガティブ乳がん、小細胞肺がん、膀胱がんなどを対象とした臨床試験を実施中です。一方、日本では、小野薬品が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。また、腎細胞がん、NSCLC、頭頸部がん、胃がん、食道がん、ホジキンリンパ腫を対象とした臨床試験を実施中です。

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、米国プリストル・マイヤーズ スクイブ社が2015年4月24日(米国現地時間)に発表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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 オプジーボ (ニボルマブ) について 一次治療および治療歴を有する進行期悪性黒色腫患者の治療薬として EU の CHMP から肯定的見解を受ける

- オプジーボは悪性黒色腫に関して医薬品委員会 (CHMP) から迅速審査を受けた初めての唯一の PD-1 免疫チェックポイント阻害薬です。
- 肯定的見解は、一次治療の患者において生存期間の改善を示した **CheckMate -066 試験**、および治療歴を有する患者において奏効率の改善を示した **CheckMate -037 試験**の結果に基づいています。
- 申請は **BRAF** 野生型および **BRAF** 変異陽性の双方の悪性黒色腫患者を対象としています。

(ニュージャージー州プリンストン、2015年4月24日) –ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 (NYSE : BMY) は、本日、欧州医薬品庁 (EMA) の医薬品委員会 (CHMP) が、PD-1 免疫チェックポイント阻害薬であるオプジーボ (一般名: ニボルマブ) が、一次治療および治療歴を有する進行期 (切除不能または転移性) 悪性黒色腫患者の治療薬として承認されるべきとの肯定的見解を採択したことを発表しました。これは CHMP による PD-1 免疫チェックポイント阻害薬に対する初めての肯定的見解で、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によって審査されます。

EMA は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社に対して、現在の規制である、「公衆衛生、特に、治療の画期性の観点から、関心が高い医薬品」に関するガイダンスを満たすとして、オプジーボを迅速審査の対象に指定しました。

腫瘍領域担当シニア・バイスプレジデント兼開発責任者のマイケル・ジョルダーノは次のように述べています。「本日の CHMP の肯定的見解が、新しい選択肢を必要とする欧州の進行期悪性黒色腫患者さんに、この重要な医薬品を提供するためのステップとなったことを、喜ばしく思っています。私たちは臨床試験から治療結果の改善へと、がんに対するアプローチを変えていきたいと考えています。悪性黒色腫からその他のがん腫にがん免疫療法のポートフォリオを拡大し、より多くの患者さんに長期生存の可能性を提供し続けてまいります」。

CheckMate -066, -037 試験に基づく肯定的見解

CHMP の肯定的見解は、深刻なアンメット・ニーズを抱える進行期悪性黒色腫患者に対するオプジーボの有効性と安全性を示した2つの第Ⅲ相試験 (CheckMate -066 試験および-037 試験) のデータに基づいています。CheckMate -066 試験は、未治療の進行期悪性黒色腫患者に対して、オプジーボと化学療法であるダカルバジン (DTIC) を比較する無作為化二重盲検試験で、進行期悪性黒色腫に対して優れた全生存期間と、高い奏効率を PD-1 免疫チェックポイント阻害薬として初めて示した第Ⅲ相試験です。2つ目の CheckMate -037 試験は、Yervoy (イピリムマブ) での治療歴を有する進行期悪性黒色腫患者に対して、治験担当医師が選択した化学療法とオプジーボを比較する第Ⅲ相無作為化非盲検試験で、奏効率の改善を示しました。これらのデータは、進行期悪性黒色腫におけるオプジーボのベネフィットとリスクの特徴を初めて明らかにした、進行・再発もしくは転移性悪性黒色腫患者を対象とした第 I b 相

試験（003 試験）によって裏付けられています。3つの試験とも、オブジーボ 3mg/kg が2週間に1回投与されました。

オブジーボについて

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、世界中の7,000人以上の患者さんを対象とし、オブジーボを複数のがん腫において単剤療法または他の治療薬との併用療法として検討する50件以上の臨床試験から構成される幅広いグローバル開発プログラムを展開しています。

小野薬品工業は、2014年7月4日に根治切除不能な悪性黒色腫患者の治療薬として、日本でオブジーボの製造販売承認を取得したことを発表しました。これにより、オブジーボは世界で初めて承認を取得したPD-1免疫チェックポイント阻害剤となりました。米国では、オブジーボはYervoy（一般名：イピリムマブ）での治療後、かつ、BRAF V600変異陽性の場合、BRAF阻害剤での治療後に病勢進行が認められた切除不能または転移性悪性黒色腫の治療薬として、米国食品医薬品局（FDA）からオブジーボとしての最初の承認を受けました。最近では2015年3月5日に、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・再発が認められた肺扁平上皮がん患者の治療を適応として、オブジーボはFDAから追加適応の承認を受けました。

進行期悪性黒色腫について

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、この病気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（リンパ節、肺、脳、その他の部分）にもがんが転移した状態です。悪性黒色腫の発症率は、少なくとも過去30年間にわたり上昇しています。2012年には、全世界で推定232,130人^{*}が悪性黒色腫と診断されました。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、後期の段階になると、過去の平均生存期間はわずか6カ月間、1年後死亡率は75%であり、最も悪性度の高いがんの1つとなっています。

※GLOBOCAN2012より

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社のがん免疫領域への取り組みについて

過去数十年間、がん治療の中心は手術、放射線治療、殺細胞薬または分子標的治療による治療でしたが、進行性疾患の多くの患者さんにとって、生存期間の改善や生活の質の向上はなかなか得られないものでした。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社はこの医療ニーズを満たすために、身体の免疫系に直接作用してがん闘争機序を主とした薬剤によるがん免疫療法という革新的な分野の発展をリードしています。ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、がん治療における、さまざまな経路を標的としたがん免疫療法における併用の可能性に関する研究を含め、さまざまながん腫において、種々の化合物および免疫学的アプローチを探索しています。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、がん患者さんの生存期間の改善やがんとともに生きる患者さんの生活の質の向上を目標に、がん免疫学の科学の発展に尽力しています。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社と小野薬品工業の提携について

2011年、ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、小野薬品工業と締結した提携契約により、当時、小野薬品工業がすべての権利を保有していた日本、韓国、台湾を除く各国でオブジーボを開発・販売する地域的権利を拡張しました。2014年7月23日、ブリistol・マイヤーズ スクイブ社と小野薬品工業は、この戦略的提携契約をさらに拡張し、日本、韓国、台湾のがん患者向けに複数の免疫療法薬を単剤療法および併用療法として共同開発・商業化することに合意しました。

オブジーボの重要な安全性情報

※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。

詳細は、[米国におけるオブジーボの添付文書](#)をご覧ください。

免疫介在性肺臓炎

オブジーボの投与に関連し、致命的なケースを含む重度の肺臓炎または間質性肺疾患が報告されました。固形がんを有する臨床試験被験者 691 例において、致命的な免疫介在性肺臓炎は、オブジーボ群の 0.7% (691 例中 5 例) で報告されました。試験 1 および試験 3 では、報告されませんでした。試験 1 では、間質性肺疾患を含む肺臓炎がオブジーボ群の 3.4% (268 例中 9 例) で報告され、化学療法群では、102 例中 1 例も報告されませんでした。免疫介在性肺臓炎は、オブジーボ群の 2.2% (268 例中 6 例) で報告され、うち 1 例がグレード 3、5 例がグレード 2 でした。試験 3 では、免疫介在性肺臓炎がオブジーボ群の 6% (117 例中 7 例) で報告され、うち 5 例がグレード 3、2 例がグレード 2 でした。肺臓炎の徴候や症状がないか、患者さんをモニターしてください。グレード 2 以上の肺臓炎については、副腎皮質ホルモン剤を投与します。グレード 3 または 4 の肺臓炎については、オブジーボの投与を完全に中止し、グレード 2 については、肺臓炎が消失するまでオブジーボの投与を中断してください。

免疫介在性大腸炎

試験 1 では、オブジーボ群の 21% (268 例中 57 例)、化学療法群の 18% (102 例中 18 例) で大腸炎/下痢が報告されました。免疫介在性大腸炎は、オブジーボ群の 2.2% (268 例中 6 例) で報告され、うち 5 例がグレード 3、1 例がグレード 2 でした。試験 3 では、オブジーボ群の 21% (117 例中 24 例) で下痢が報告されました。オブジーボ群の 0.9% (117 例中 1 例) で免疫介在性大腸炎が報告されました。免疫介在性大腸炎について、患者さん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ます。グレード 2 または 3 については、オブジーボの投与を中断します。グレード 4 また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。

免疫介在性肝炎

試験 1 における肝機能検査値異常は、オブジーボ群の方が化学療法群よりも多く見られ、AST 上昇 (オブジーボ群 28% に対して化学療法群 12%)、アルカリホスファターゼ (ALP) 上昇 (オブジーボ群 22% に対して化学療法群 13%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇 (オブジーボ群 16% に対して化学療法群 5%)、総ビリルビン上昇 (オブジーボ群 9% に対して化学療法群 0) となりました。免疫介在性肝炎は、オブジーボ群の 1.1% (268 例中 3 例) で報告され、うち 2 例がグレード 3、1 例がグレード 2 でした。試験 3 における肝機能検査値異常は、AST 上昇 (16%)、ALP 上昇 (14%)、ALT 上昇 (12%)、総ビリルビン上昇 (2.7%) となりました。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ます。グレード 2 の免疫介在性肝炎については、オブジーボの投与を中断し、グレード 3 または 4 の免疫介在性肝炎については、オブジーボの投与を完全に中止してください。

免疫介在性腎炎および腎機能障害

試験 1 におけるクレアチニン値上昇は、オブジーボ群の方が化学療法群よりも多く見られました (オブジーボ群 13% に対して化学療法群 9%)。グレード 2 または 3 の免疫介在性腎炎または腎機能障害は、被験者の 0.7% (268 例中 2 例) で報告されました。試験 3 におけるクレアチニン値上昇は、22% でした。免疫介在性腎機能障害 (グレード 2) は、被験者の 0.9% (117 例中 1 例) で報告されました。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または3の血清クレアチニン上昇については、オプジーボの投与を中断し、副腎皮質ホルモン剤を投与します。悪化した場合、または改善が見られない場合は、オプジーボの投与を完全に中止してください。グレード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、オプジーボの投与を完全に中止してください。

免疫介在性甲状腺機能低下症および甲状腺機能亢進症

試験1では、グレード1または2の甲状腺機能低下症は、オプジーボ群の8%（268例中21例）で報告され、化学療法群では、102例中1例も報告されませんでした。グレード1または2の甲状腺機能亢進症は、オプジーボ群の3%（268例中8例）、化学療法群の1%（102例中1例）で報告されました。

試験3では、甲状腺機能低下症は、オプジーボ群の4.3%（117例中5例）で報告されました。甲状腺機能亢進症は、オプジーボ群の1.7%（117例中2例）で報告され、うち1例はグレード2でした。投与前、および投与期間中は定期的に甲状腺機能をモニターしてください。甲状腺機能低下症については、ホルモン補充療法を行います。甲状腺機能亢進症については、コントロールのために内科的治療を開始してください。

その他の免疫介在性副作用

試験1および試験3（385例）において、臨床的に重大な免疫介在性副作用（副腎機能障害、ぶどう膜炎、膵臓炎、顔面および外転神経不全麻痺、脱髄、自己免疫性神経障害、運動機能障害、脈管炎）がオプジーボ群の2%未満で報告されました。オプジーボが3 mg/kg および10 mg/kg 投与された複数の臨床試験において、臨床的に重大な免疫介在性副作用として下垂体炎、糖尿病性ケトアシドーシス、下垂体機能低下症、ギランバレー症候群、筋無力症候群が新たに認められました。副作用の重篤度に基づき、オプジーボの投与を中断し、高用量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。

胚・胎児毒性

作用機序に基づき、オプジーボは、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、オプジーボ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。

重篤な副作用

試験1では、重篤な副作用は、オプジーボ群の41%で報告されました。グレード3または4の副作用は、オプジーボ群の42%で報告されました。最も頻繁に報告されたグレード3または4の副作用は、オプジーボ群の2%以上5%未満で報告された腹痛、低ナトリウム血症、AST上昇、リパーゼ上昇でした。

試験3では、重篤な副作用は、オプジーボ群の59%で報告されました。患者群の2%以上で報告された副作用の内、最も多く報告された重篤な副作用は呼吸困難、肺炎、慢性閉塞性肺疾患の悪化、肺臓炎、高カルシウム血症、胸水、咯血、そして疼痛でした。

一般的な副作用

オブジーボ群で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、試験1では、発疹（21%）でした。また、試験3では、疲労（50%）、呼吸困難（38%）、筋骨格痛（36%）、食欲減退（35%）、咳（32%）、吐き気（29%）、そして便秘（24%）でした。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社について

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、深刻な病気を抱える患者さんを助けるための革新的な医薬品を開発し、提供することを使命とするグローバルなバイオファーマ製薬企業です。詳細については、www.bms.com <米国本社のウェブサイト（英語）> またはツイッター（<http://twitter.com/bmsnews>）をご覧ください。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の将来予測等に関する記述

本プレスリリースは、医薬品の研究、開発、および販売について、1995年民間有価証券訴訟改正法の趣旨の範疇に含まれる「将来予測に関する記述」を含んでいます。そうした将来予測に関する記述は現在の予想に基づくものであり、遅延、転換または変更を来す内在的リスクと不確実性を伴っており、実際の成果または業績が現在の予想と大きく異なる結果となる可能性があります。将来予測に関するいかなる記述も保証されるものではありません。特に、オブジーボが欧州連合で承認を受ける、また承認を受けたとしても商業的に成功するという保証はできません。本プレスリリースの将来予測に関する記述は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の事業に影響を与える多くの不確定要素、特にブリストル・マイヤーズ スクイブ社の2014年12月31日に終了した事業年度通期報告書（Form 10-K）、四半期報告書（Form 10-Q）および当期報告書（Form 8-K）にリスク要因として記されている不確定要素と共に評価されるべきです。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、新たな知見、今後の出来事等に因るか否かを問わず、一切の将来予測等に関する記述について、公に更新する義務を負うものではありません。