

2014年12月26日

各位

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社、オブジーボ（一般名：ニボルマブ）に関し、
米国食品医薬品局（FDA）の迅速承認を取得

（ニュージャージー州プリンストン、2014年12月22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：ランベルト・アンドレオッティ）は、米国食品医薬品局（FDA）がオブジーボ（一般名：ニボルマブ）点滴静注を承認したことを発表しました。オブジーボは、Yervoy®（一般名：イピリムマブ）での治療後、または、BRAF V600変異陽性で、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患者の治療を適応とするヒト型抗ヒトPD-1（Programmed death receptor-1）モノクローナル抗体です。この適応は、奏効率と奏効期間に基づき、迅速審査制度の下で承認されました。

オブジーボは、2005年5月に小野薬品工業株式会社（以下、小野薬品）と米国メダレックス社が締結した共同研究契約に基づき創製されたヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体です。その後、メダレックス社は、2009年にブリistol・マイヤーズ スクイブ社に買収された際に、この抗PD-1抗体の北米における開発・商業化権をブリistol・マイヤーズ スクイブ社に供与していました。そして、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は、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、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、オブ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。

なお、海外においては、現在ブリistol・マイヤーズ スクイブ社が非小細胞肺癌（NSCLC）、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、小細胞肺癌、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



Bristol-Myers Squibb

本資料は、米国プリストル・マイヤーズ スクイブ社が2014年12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。

プリストル・マイヤーズ スクイブ社、オプジーボ（一般名：ニボルマブ）に関し、
米国食品医薬品局（FDA）の迅速承認を取得

米国でオプジーボが初めて承認される

(ニュージャージー州プリンストン、2014年12月22日) —プリストル・マイヤーズ スクイブ社 (NYSE : BMY/本社：米国・ニューヨーク/CEO：ランベルト・アンドレオッティ) は本日、米国食品医薬品局 (FDA) がオプジーボ（一般名：ニボルマブ）点滴静注を承認したことを発表しました。オプジーボは、Yervoy[®]（一般名：イピリムマブ）での治療後、または、BRAF V600 変異陽性で、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患者の治療を適応とするヒト型抗ヒト PD-1 (Programmed death receptor-1) モノクローナル抗体です。この適応は、奏効率と奏効期間に基づき、迅速審査にて承認されました。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。転移性悪性黒色腫は、皮膚がんの中でも最も致死性が高く、近年は研究も進歩しているものの、既存薬での治療歴を有する患者さんが利用できる治療法は限られています。

プリストル・マイヤーズ スクイブ社 CEO のランベルト・アンドレオッティは、次のように述べています。「プリストル・マイヤーズ スクイブ社は、最も進行が早いがん腫の一つである、治療後に病勢悪化が認められた切除不能または転移性悪性黒色腫患者さんに有力な新しい治療の選択肢を提供することができ、嬉しく思います。当社の腫瘍免疫パイプラインの最も新しい画期的な医薬品であるオプジーボの承認は、当社がこれらの患者さんのニーズを満たし、腫瘍免疫学の進歩をリードするために取り組んでいることを証明するものです」。

オプジーボと関連した免疫介在性副作用は、肺臓炎、大腸炎、肝炎、腎炎、腎機能障害、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、その他の副作用と、胚・胎児毒性です。下記の「重要な安全性情報」をご参照ください。

プリストル・マイヤーズ スクイブ社は、本日の承認から1~2週間以内にオプジーボの出荷を開始する予定です。

オプジーボは32%の奏効率を達成

オプジーボは、Yervoy での治療後、または、BRAF 変異陽性で、BRAF 阻害剤での治療後に病勢進行が認められた進行期悪性黒色腫患者に対する大規模な第3相臨床試験で有効性が明らかになった唯一のヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体です。オプジーボの有効性は、第3相臨床試験である CheckMate -037 試験で、オプジーボの投与を受けた最初の患者さん120例の6カ月以上にわたる追跡期間について、計画された単一群非対照中間解析に基づいて評価されました。

オプジーボは、2週間に1回、3 mg/kg を60分間かけて点滴静注する用量・用法で、32% (95%信頼区間: 23, 41) (120例中38例) の奏効率を達成しました。被験者の3% (120例中4例) が完全奏効、28% (120例中34例) が部分奏効を達成しました。奏効した38例のうち33例 (87%) は、2.6カ月~10カ月以上にわたって奏効が継続中であり、これには、6カ月以上にわたり奏効期間が続いている13例が含まれています。オプジーボに対する奏効は、BRAF 変異の有無にかかわらず認められました。

オプジーボの安全性プロファイルは、大規模な第3相臨床試験である CheckMate-037 試験で明らかになりました。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の薬物副作用は、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、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。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、発疹 (21%) でした。下記の「重要な安全性情報」をご参照ください。

モフィットがんセンターのドナルド・A・アダム総合悪性黒色腫研究センター所長のジェフリー・S・ウェーバー博士 (MD、PhD) は、「オブジーボが承認されたことで、これまで選択肢が非常に限られていた患者さんと医師に有力な新しい治療の選択肢がもたらされました。一次治療後に病勢が進行した切除不能または転移性悪性黒色腫の患者さんを対象とした第3相無作為化臨床試験において、抗PD-1抗体が32%の奏効率を達成したのは、今回が初めてです」と述べています。オブジーボの有効性は、CheckMate -037 試験でオブジーボの投与を受けた最初の患者さん120例について、計画された単一群非対照中間解析で評価され、最低追跡期間は6カ月間でした。

腫瘍免疫学の発展に取り組む非営利団体であるがん研究所のCEO兼科学担当ディレクターを務めるジル・オドネル・トーマイ博士 (Ph.D.) は、「転移性悪性黒色腫を効果的に治療できる有効な腫瘍免疫療法が登場したことにより、がん患者さんの治療戦略において免疫を活用した治療法が中心的な役割を果たすようになるという展望が開け、腫瘍免疫領域は新たな局面を迎えました」と述べています。

CheckMate -037 試験について

CheckMate -037 試験は、第3相無作為化試験であり、Yervoy での治療後、または、BRAF 変異陽性で BRAF 阻害剤での治療後に病勢進行が認められた進行期悪性黒色腫患者を対象とし、オブジーボ 3 mg/kg を2週間に1回投与する試験群 (268名)、または化学療法群 (102名) (治験医師の判断により、ダカルバジン 1,000 mg/m² 単剤を3週間に1回投与、またはカルボプラチン AUC 6 を3週間に1回+パクリタキセル 175 mg/m² を3週間に1回併用投与) に割り付けて評価しました。オブジーボに關し、前投薬は不要でした。

CheckMate -037 試験の解析における主要評価項目は、奏効率 (ORR) でした。CheckMate -037 試験には、病院と医院を含む14カ国の90施設が参加しました。本臨床試験は、全生存期間に対する有用性を確認するために継続されています。

オブジーボ群 (120名) では、76%の被験者がM1cの病状にあり、18%に脳転移歴があり、56%でLDH値が上昇していました。被験者の年齢中央値は58歳でした。22%がBRAF V600変異陽性でした。

異なる免疫経路

オブジーボは、Yervoyによる治療歴を有する患者さんに使用することで承認されています。どちらの薬剤も免疫療法薬ですが、PD-1とCTLA-4は免疫経路が異なります。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社のオブジーボ支援プログラムについて

※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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、転移性悪性黒色腫におけるリーダーとして、オブジーボによる治療を通じて患者さんを支援していきたいと考えています。支援と協力が必要な患者さんと医師は、1-855-673486-1まで電話でご相談ください。この番号では、患者さんと医療従事者に対するさまざまな支援を、ワンストップで提供しています。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の Access Support について

※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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、患者さんがオブジーボを利用できるようにするため、そして患者さんや医療従事者が利用できるように支援する、さまざまなプログラムを提供しています。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の償還支援プログラムであるBMS Access Support[®]は、給付審査、事前認可の促進、申請支援、患者さんの実費負担支援などを含む償還支援によって、BMSの医薬品を利用することをサポートし、治療を受けるまでの期間を早めることを目的として構成されています。BMS Access Supportは、初期診断や、臨床試験からの移行支援など、治療期間全体を通して患者さんと医療関係者をサポートします。償還支援プログラムの詳細については、電話 (1-800-861-0048) でお問

わせいただくか、または www.bmsaccesssupport.com をご覧ください。オブジーボの償還情報を必要とする医療関係者は、www.bmsaccesssupportoncology.com から BMS のアクセスサポート製品セクションをご覧ください。

オブジーボの臨床開発プログラムについて

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、世界中で 7,000 人以上が参加し、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 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。

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。

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炎が報告されました。固形がんを有する臨床試験被験者 574 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 0.9% (574 例中 5 例) で報告されました。試験 1 では、報告されませんでした。試験 1 では、間質性肺炎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。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。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。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 の免疫介在性尿細管間質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。投与前、および投与期間中は定期的に、血中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 の血中クレアチニン上昇については、オブ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の血中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、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例中例1）で報告されました。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医学的管理を開始してください。

その他の免疫介在性副作用

- 試験1では、臨床的に重大な免疫介在性副作用（膵臓炎、ぶどう膜炎、脱髄、自己免疫性神経障害、副腎機能障害、顔面および外転神経不全麻痺）がオプジーボ群の1%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。妊娠の可能性のある女性には、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

- 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の薬物副作用は、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、全身健康状態低下、AST上昇、リパーゼ上昇でした。

一般的な副作用

- オプジーボ群で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、発疹（21%）でした。

詳細は、[米国におけるオプジーボの処方情報の全文](#)をご覧ください。

転移性悪性黒色腫（メラノーマ）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。2014年には、米国で推定76,100人が悪性黒色腫の診断を受ける見通しです。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年生存率は25.5%であり、最も悪性度の高いがんの1つとなっています。

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、重篤な疾患を持つ患者を治療するための革新的な医薬品を発見、開発し、提供することを使命とする世界的な製薬企業です。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。