

各位

米国食品医薬品局（FDA） オプジーボ（一般名：ニボルマブ）の
未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした生物学的製剤承認一部変更申請を受理

（ニュージャージー州プリンストン、2015年4月29日）—ブリストル・マイヤーズ スクイブ社（NYSE：BMY）は、米国食品医薬品局（FDA）がオプジーボ（一般名：ニボルマブ）の未治療で切除不能または転移性悪性黒色腫患者を対象とした生物学的製剤承認一部変更申請（sBLA）を受理し、審査を開始したことを発表しました。また、この申請は優先審査の対象にも指定されました。FDAによる審査完了の目標期日は2015年8月27日です。

2011年9月に小野薬品とブリストル・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ストル・マイヤーズ スクイブ社に供与しました。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、さらに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、現在ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が腎細胞がん（RCC）、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、RCC、非小細胞肺がん、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、米国プリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2015 年 4 月 29 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。

米国食品医薬品局 (FDA) オブジーボ (一般名：ニボルマブ) の 未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした生物学的製剤承認一部変更申請を受理

- 申請には、未治療の患者に対するオブジーボと化学療法であるダカルバジンと比較する **CheckMate -066 試験**が含まれています。
- **CheckMate -066 試験**は **PD-1 免疫チェックポイント阻害薬**として全生存期間の改善を初めて示した第Ⅲ相試験です。

(ニュージャージー州プリンストン、2015 年 4 月 29 日) —プリストル・マイヤーズ スクイブ社 (NYSE : BMY) は本日、米国食品医薬品局 (FDA) がオブジーボ (一般名：ニボルマブ) の未治療で切除不能または転移性悪性黒色腫患者を対象とした生物学的製剤承認一部変更申請 (sBLA) を受理し、審査を開始したことを発表しました。また、この申請は優先審査の対象にも指定されました。FDA による審査完了の目標期日は 2015 年 8 月 27 日です。

オブジーボは、2014 年 12 月に、Yervoy (一般名：イピリムマブ) での治療後、かつ、**BRAF V600 変異陽性**の場合は、**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、FDA からオブジーボとしての最初の承認を受けました。この最初の適応は、**CheckMate -037 試験**における奏効率と奏効期間に基づき、迅速承認制度の下で承認されました。この FDA に新たに受理された sBLA は、未治療の **BRAF 野生型**の進行期悪性黒色腫に対して、オブジーボと化学療法であるダカルバジン (DTIC) を比較する **CheckMate -066 試験**のデータを含んでいます。この臨床試験では、オブジーボで観察された治療に関連したグレード 3 または 4 の有害事象がダカルバジンより少なく、安全性と忍容性が明確となりました。

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・ジョルダノは次のように述べています。「**CheckMate -066 試験**は **PD-1 免疫チェックポイント阻害薬**として全生存期間の改善を初めて示した無作為化第Ⅲ相試験です。私たちは、がん患者さんに奏効率の改善と長期生存を可能にする最新の臨床的進歩を確実に提供していくために、FDA と今後も協力していきたいと考えています」。

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。2015 年には、米国で **73,870 人**が悪性黒色腫の診断を受けると推定されています。悪性黒色腫は、早期の段階で治療すれば大部分が治癒可能です。しかし、末期の段階になると、過去の平均生存期間はわずか **6 カ月**、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。

オブジーボについて

オブジーボは 2 つのがん腫で単剤療法として米国食品医薬品局 (FDA) より承認された **PD-1 免疫チェックポイント阻害薬**です。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・再発が認められた進行期肺扁平上皮がん患者の治療の適応が FDA より承認されました。

米国では、オプジーボは Yervoy®（一般名：イピリムマブ）での治療後、かつ、BRAF V600 変異陽性の場合には、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も使用されています。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。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。2014年7月4日、小野薬品工業は、根治切除不能な悪性黒色腫患者の治療薬として、日本でオプジーボの製造販売承認を取得したことを発表し、オプジーボは、世界で初めて規制当局の承認を取得した PD-1 免疫チェックポイント阻害薬となりました。ブリストル・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、オプ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。

ブリストル・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。

ブリストル・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を闘う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。ブリストル・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、がん免疫学の発展に尽力しています。

ブリストル・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、ブリストル・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プジーボを開発・販売する地域的権利を拡張しました。2014年7月23日、ブリストル・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。

オプ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、[米国におけるオプジーボの添付文書](#)をご覧ください。

免疫介在性肺臓炎

オプ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、オプジーボ群の 0.7% (691 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、間質性肺疾患を含む肺臓炎がオプジーボ群の 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、オプジーボ群の 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、オプ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プ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、オブ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、オブ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、オブジーボ群の 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、オブジーボ群の 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。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

臨床的に重大な免疫介在性副作用として、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、脈管炎がオブジーボ群の 2% 未満で報告されました。オブジーボが 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、臨床的に重大な追加の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、オブ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の副作用がオプジーボ群の42%で報告されました。最も多く報告されたグレード3または4の副作用（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）がオプジーボ群の2%～5%未満で報告されました。

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。

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、オプジーボが新しい適応で規制当局の承認を受ける、また承認を受けたとしても商業的に確実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、今後の出来事等によるか否かを問わず、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。