

2015年6月22日

各位

欧州委員会が、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
ブリistol・マイヤーズ スクイブ社のオプジーボ（一般名：ニボルマブ）を承認
欧州で初めて、そして唯一の承認されたPD-1チェックポイント阻害薬に

（ニュージャージー州プリンストン、2015年6月19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、欧州委員会が、PD-1免疫チェックポイント阻害薬であるオプジーボを、BRAF変異の有無にかかわらず、成人の進行期（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したことを発表しました。今回の承認により、欧州連合の28の加盟国全てでオプジーボの販売が可能になります。承認は2015年4月24日に発表した欧州医薬品委員会（CHMP）による迅速審査に基づくものです。

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。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（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、肝細胞がん、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



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 2015 年 6 月 19 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。

欧州委員会が、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
プリストル・マイヤーズ スクイブ社のオプジーボ（一般名：ニボルマブ）を承認
欧州で初めて、そして唯一の承認された PD-1 チェックポイント阻害薬に

- 承認は欧州医薬品委員会（CHMP）による迅速審査に基づくもので、進行期悪性黒色腫患者に早期に新たな治療の選択肢がもたらされます。
- 承認は、一次治療でダカルバジンに対して優れた全生存期間を示した CheckMate-066 試験、および治療歴を有する患者において化学療法に対して奏効率の改善を示した CheckMate-037 試験の結果に基づくもので、いずれの臨床試験でも同一の十分に確立された投与量が用いられました。
- オプジーボの安全性プロファイルは、これまでに報告された臨床試験と一貫しています。

(ニュージャージー州プリンストン、2015 年 6 月 19 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 : ジョバンニ・カフォリオ) は、本日、欧州委員会が、PD-1 免疫チェックポイント阻害薬であるオプジーボを、BRAF 変異の有無にかかわらず、成人の進行期（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したことを発表しました。今回の承認により、欧州連合の 28 の加盟国全てでオプジーボの販売が可能になります。承認は 2015 年 4 月 24 日に発表した欧州医薬品委員会（CHMP）による迅速審査に基づくものです。迅速審査はオプジーボが「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」に適合である認められたため、指定されました。オプジーボは、欧州で迅速審査を受けた唯一の PD-1 免疫チェックポイント阻害薬で、がん腫を問わず、欧州委員会から承認を得た初めての PD-1 免疫チェックポイント阻害薬です。

悪性黒色腫の発症率はほぼ全ての欧州諸国で上昇し続けており、患者さんの 5 人に 1 人が転移または重症化すると推定されています。これまで、末期の転移性悪性黒色腫の予後は不良でした。ステージ IV の平均生存期間はわずか 6 カ月、1 年時点の死亡率は 75%です。

プリストル・マイヤーズスクイブ社のシニア・バイスプレジデント兼 Commercialization, Policy and Operations 担当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。「プリストル・マイヤーズスクイブ社は、治療が最も困難で最も死亡率の高いがんの患者さんの予後を大きく変える新しい治療法の開発に、継続して重点的に取り組んでいます。今回、進行期悪性黒色腫の治療薬として、欧州連合に初めての PD-1 免疫チェックポイント阻害薬をお届けできることを喜ばしく思っております。患者さんの長期生存の改善を目標に、弊社のがん免疫療法のサイエンスに基づき、新しい治療の選択肢を提供すべく、私たちは手を緩めることなく記録的な速さで取り組んでいます」。

CheckMate-066 試験、-037 試験について

今回の欧州委員会による承認は、2 つの第Ⅲ相臨床試験、CheckMate-066 試験および CheckMate-037 試験のデータに基づいています。2 つの臨床試験では、オプジーボの第Ⅲ相臨床開発プログラムで十分に確立された 3 mg/kg を 2 週間に 1 回投与するという用量で、治療ラインや変異に係らないオプジーボの検討が行われました。

ドイツにあるエッセン大学病院の皮膚科学クリニックのディレクター兼所長で教授である Dirk Schadendorf 医師は次のように述べています。「オプジーボの承認を裏付ける第Ⅲ相臨床試験の結果は、未治療の進行期悪性黒色腫患者さんにおいて、標準治療と比較して優れた全生存期間と奏効率を示しています。今回の承認は、特に進行期悪性黒色腫の治療において長期的ベネフィットが得られにくかった状況を見ると、欧州連合の進行期悪性黒色腫患者さんに新しい治療の選択肢を提供する上で重要な進歩です」。

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（210名）と化学療法であるダカルバジン（DTIC）（208名）を比較する無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験です。この臨床試験は、進行期悪性黒色腫において、優れた全生存期間（OS）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相臨床試験で、1年生存率はDTIC群の42%に対しオプジーボ群で73%となり、また、オプジーボ群では死亡リスクが58%低減 [ハザード比 0.42 (99.79%信頼区間 : 0.25-0.73、 $p < 0.0001$)] しました。奏効率（ORR）でもDTICと比較してオプジーボで著しく高い結果となりました（オプジーボ群40%に対してDTIC群14%、 $p < 0.0001$ ）。この臨床試験の主要評価項目は全生存期間（OS）でした。副次的評価項目には、無増悪生存期間（PFS）とRECIST v1.1に基づくORRが含まれていました。

オプジーボおよびDTICの投与を受けた全ての患者において安全性が報告されました。投与中止はDTIC群の11.7%に対してオプジーボ群は6.8%と少なく、治療に関連するグレード3または4の有害事象も同様（オプジーボ群11.7%に対してDTIC群17.6%）で、推奨される対処法アルゴリズムを用いて管理されました。オプジーボ群で最も多く認められた治療に関連する有害事象は、疲労（20%）、かゆみ（17%）および吐き気（16.5%）でした。DTIC群で多く認められた有害事象は、以前に報告されたものと同様で、吐き気（41.5%）、嘔吐（21%）、疲労（15%）、下痢（15%）および血液毒性でした。いずれの群においても治験薬の毒性に関連した死亡はありませんでした。

CheckMate-037 試験は、Yervoy（イピリムマブ）の治療歴、またはBRAF遺伝子変異が確認されている場合はBRAF阻害剤による治療歴を有する進行期悪性黒色腫患者において、治験担当医師が選択した化学療法（ICC）（133名）（ダカルバジン単剤療法またはカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法）とオプジーボ（272名）を比較する、無作為化非盲検第Ⅲ相臨床試験です。本試験の主要評価項目はORRとOSです。予め計画されていたORRの中間解析において、ORRは、治験担当医師が選択した化学療法（ICC）群で11%（95%信頼区間 : 3.5%-23.1%）であったのに対し、オプジーボ群では32%（95%信頼区間 23.5%-40.8%）で、改善が見られました。オプジーボの投与を受けた患者のほとんど（87%）が奏効継続中でした。BRAF変異やPD-L1発現の有無を問わずオプジーボによる奏効が認められました。

オプジーボ群（268名）およびICC群（102名）の全ての患者において安全性が報告されました。オプジーボ群での治療に関連した有害事象のほとんどはグレード1または2で、推奨される対処法アルゴリズムを用いて管理されました。グレード3または4の薬剤関連有害事象の発現率は、オプジーボ群がより低い結果となりました（オプジーボ群9%に対し、化学療法群で31%）。オプジーボ群の3%およびICC群の7%で、薬剤に関連した有害事象（全グレード）のため投与が中止されました。治験薬の毒性に関連した死亡はありませんでした。

今回の承認は、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性を初めて明らかにした、再発性進行期または転移性悪性黒色腫患者を対象とした第I b相臨床試験（003試験）のデータにも基づいています。この臨床試験には治療歴を有する306名の患者が参加し、うち107名が悪性黒色腫患者で、最長2年間にわたり0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kgまたは10 mg/kgの用量でオプジーボの投与を2週間に1回、受けました。この患者群では、33名（31%）の患者で奏効が報告され、奏効期間中央値は22.9カ月（95%信頼区間 : 17.0, 未達）でした。PFS中央値は3.7カ月（95%信頼区間 : 1.9, 9.3）でした。OS中央値は17.3カ月（95%信頼区間 : 12.5, 36.7）で、推定全生存率は1年時点で63%（95%信頼区間 : 53, 71）、2年時点で48%（95%信頼区間 : 38, 57）、3年時点で41%（95%信頼区間 : 31, 51）でした。

オプジーボについて

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、世界中の8,000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。

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、日本でニボルマブ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、ニボルマブ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、ニボルマブは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、米国食品医薬品局 (FDA) からオプ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 4 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、ニボルマブは FDA から追加適応の承認を受けました。

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炎が報告されました。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** や試験 **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。試験 **3** では、免疫介在性肺臓炎がオプジーボ群の **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、オプジーボ群の **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、オプジーボ群の **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、オプジーボ群の **21%** (**117** 例中 **24** 例) で下痢が報告されました。オプジーボ群の **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、オプ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、オプ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、オプジーボ群の方が化学療法群よりも多く見られ、AST 上昇 (オプジーボ群 **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 (オプジーボ群 **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 (オプジーボ群 **16%** に対して化学療法群 **5%**)、総ビリルビン上昇 (オプジーボ群 **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、オプジーボ群の **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%**)、アルカリホスファターゼ上昇 (**14%**)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (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、オプ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、オプ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。試験 3 では、甲状腺機能低下症は、オブジーボ群の 4.3%（117 例中 5 例）で報告されました。甲状腺機能亢進症は、オブジーボ群の 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 と試験 3（385 例）では、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、運動障害、血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、オブジーボは、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、オブジーボ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、オブジーボ群の 41%で報告されました。グレード 3 または 4 の副作用は、オブジーボ群の 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、オブジーボ群の 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、オブジーボ群の 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、膵臓炎、高カルシウム血症、胸水、喀血、そして痛みでした。

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。

進行期悪性黒色腫（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。悪性黒色腫は欧州で 9 番目に多いがん腫で、推定 10 万人が新たに罹患し、2 万人以上が死亡しています。

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との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北米以外の地域のうち、日本、韓国、台湾を除く世界各国におけるオブジーボの開発・商業化に関する権利を獲得しました。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、台湾のがん患者さん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・商業化することを合意しました。

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

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。