

2015年9月3日

各位

**米国食品医薬品局（FDA） 治療歴を有する非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした
オプジーボに関する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9月2日）ーブリストル・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、米国食品医薬品局（FDA）が、治療歴を有する非扁平上皮非小細胞肺癌(NSQ NSCLC)患者を対象としたオプジーボに関する生物学的製剤承認一部変更申請(sBLA)を受理したことを発表しました。このsBLAは、治療歴を有する肺扁平上皮がん(SQ NSCLC)の患者を対象としたオプジーボの現在の適応を拡大しようとするものです。FDAによる審査完了の目標期日は2016年1月2日です。

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。欧州では、2015年6月に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、2015年7月には化学療法治療後の局所進行性または転移性の肺扁平上皮がんの治療薬として承認されました。

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、小細胞肺癌、尿路上皮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、非小細胞肺癌、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、尿路上皮がん、膠芽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



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9月2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) 治療歴を有する非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした オプジーボに関する生物学的製剤承認一部変更申請を受理

本申請は、非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、標準治療に対して全生存期間を評価した国際共同第Ⅲ相臨床試験であるCheckMate -057試験の良好な結果に基づいています。

FDAは本申請を優先審査の対象に指定するとともに、オプジーボの3番目となるこの適応症をブレイクスルー・セラピーに指定しました。

(ニュージャージー州プリンストン、2015年9月2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、米国食品医薬品局 (FDA) が、治療歴を有する非扁平上皮非小細胞肺癌(NSQ NSCLC)患者を対象としたオプジーボに関する生物学的製剤承認一部変更申請(sBLA)を受理したことを発表しました。このsBLAは、治療歴を有する肺扁平上皮がん(SQ NSCLC)の患者を対象としたオプジーボの現在の適応を拡大しようとするものです。FDAによる審査完了の目標期日は2016年1月2日です。

また、FDAはこの申請を優先審査の対象に指定するとともに、オプジーボを、未だ非常にアンメット・メディカル・ニーズが高いこの適応において、患者さんの新たな治療に対するニーズを受ける形で、ブレイクスルー・セラピーに指定しました。FDAによると、ブレイクスルー・セラピーに指定する基準では、その薬が現在の治療に対して少なくとも1つの重要な臨床上的評価項目で相当の改善を示す可能性があるという予備的な臨床上のエビデンスが必要だとされています。

プリストル・マイヤーズ スクイブの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・ジョルダノーは次のように述べています。「私たちは、オプジーボの適応を拡大し、非扁平上皮非小細胞肺癌患者を追加することについて、FDAが検討の重要な一歩を進め、またブレイクスルー・セラピーに指定したことを喜ばしく思います。当初から、肺癌におけるオプジーボの臨床開発プログラムは、私たちの深い科学的専門性に基づいていましたし、常に患者さんがより長く生存できるよう手助けする目標を持ってきました。私たちはこの治療の選択肢をより多くの患者さんが利用できるよう、FDAと連携していきます」。

この申請は、プラチナ製剤を含む化学療法の前治療中または前治療後に病勢進行がみられた非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、全生存期間を評価した第Ⅲ相臨床試験であるCheckMate -057試験に基づいています。現在の肺癌の適応は、別の試験であるCheckMate -017の良好な結果に基づいています。

CheckMate -017試験は、プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法の前治療中または前治療後に病勢進行が認められた肺扁平上皮がん患者の全生存期間を評価しました。

両方の試験において、オプジーボは生存ベネフィットを示しました。

肺癌について

肺癌は、世界的にがんによる死亡の主要な原因となっており、世界保健機関によると、毎年150万人以上の方が亡くなっています。非小細胞肺癌 (NSCLC) は肺癌の中で最も一般的な型の一つであり、およそ85%を占めています。生存率は、診断された際の進行度 (ステージ) と肺癌の組織や種類によって異なります。世界的には、ステージⅠのNSCLCの場合、5年生存率は47%から50%、ステージⅣのNSCLCでは、5年生存率は2%まで減少します。

オブジーボについて

ブリストル・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薬となりました。米国では、オブジーボはヤーボイ（イピリムマブ）での治療後、かつ、BRAF V600 変異陽性の場合、BRAF 阻害薬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。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、オブジーボは FDA から追加適応の承認を受けました。

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、致死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、致死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）でグレード 3 の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%）、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、オプジーボ群の方が化学療法群よりも多く見られました（オプジーボ群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

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、喀血、そして疼痛でした。

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、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への期待やがんとの共存方法を変革するために、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、台湾を除く世界各国におけるオプジーボの開発・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、オブジーボがこのリリースに記載された適応追加について当局から承認される保証はできません。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。