

2015年9月17日

各位

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社のオプジーボ（ニボルマブ）が
米国食品医薬品局より進行期腎細胞がんでブレイクスルーセラピー（画期的治療薬）に指定

（ニュージャージー州プリンストン、2015年9月16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、米国食品薬品局（FDA）がオプジーボに対して、進行期または転移性腎細胞がん（RCC）を予定される適応としてブレイクスルーセラピー（画期的治療薬）に指定したことを発表しました。ブレイクスルーセラピー指定は、深刻な病気に対して臨床的ベネフィットを示す可能性の初期兆候を見せた薬剤に対して、その開発および審査を早め、一刻でも早く患者さんが新しい治療法にアクセスすることが出来るようにすることを目的とした米国食品医薬品局（FDA）のプログラムです。

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 9 月 16 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 スクイブ社のオプジーボ (ニボルマブ) が
米国食品医薬品局より進行期腎細胞がんでブレイクスルーセラピー (画期的治療薬) に指定

- 進行期腎細胞がんにおいてアンメット・メディカル・ニーズが高いことを再認識させた第Ⅲ相試験である **CheckMate -025** 試験のポジティブな結果を根拠に指定されました。
- **CheckMate -025** 試験は、セカンドラインでの転移性腎細胞がんにおいて、がん免疫療法薬が初めて標準治療に対して、主要評価項目として全生存期間のベネフィットを示した臨床試験です。

(ニュージャージー州プリンストン、2015 年 9 月 16 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) がオプジーボに対して、進行期または転移性腎細胞がん (RCC) を予定される適応としてブレイクスルーセラピー (画期的治療薬) に指定したことを発表しました。ブレイクスルーセラピー指定は、深刻な病気に対して臨床的ベネフィットを示す可能性の初期兆候を見せた薬剤に対して、その開発および審査を早め、一刻でも早く患者さんが新しい治療法にアクセスすることが出来るようにすることを目的とした米国食品医薬品局 (FDA) のプログラムです。

この指定は、治療歴を有する進行期または転移性の腎明細胞がん患者を対象に、治療歴を有する腎がん患者の標準治療であるエベロリムスと生存期間を比較評価した第Ⅲ相試験である **CheckMate -025** 試験を根拠としています。臨床試験は 2015 年 7 月に、独立データモニタリング委員会 (DMC) の評価により、対照群と比較してオプジーボの投与を受けた患者において優れた全生存期間が認められ、臨床試験が主要評価項目を達成したと結論付けられたため、早期に終了しました。プリストル・マイヤーズ スクイブ社は、今後開催される 2015 年欧州がん会議 (ECC) において、この臨床試験のさらなるデータを発表し、本年、当局にこれらのデータを提出する予定です。

プリストル・マイヤーズ スクイブ社腫瘍領域担当シニア・バイスプレジデント兼開発責任者であるマイケル・ジョルダノは次のように述べています。「**CheckMate -025** 試験は、第Ⅲ相臨床試験でオプジーボが全生存期間のベネフィットを示した 3 つ目のがん腫になります。進行期腎細胞がんにおいてブレイクスルーセラピーに指定されたことは、RCC における新たな治療アプローチへのニーズを明確に示しており、様々な進行がんに対応する広範ながん免疫療法の研究開発に取り組むという当社の戦略の正しさを証明しています」。

FDA によると、ブレイクスルーセラピーに指定される要件として、現在の治療法と比べて、1 つ以上の臨床的に重要なエンドポイントにおいて、顕著な改善をもたらすことを示唆する予備的な臨床的エビデンスが必要です。今回の FDA によるブレイクスルーセラピー指定は、オプジーボにとって、自家幹細胞移植やブレントキシマブベドチン治療が不応となったホジキンリンパ腫、治療歴を有する進行期悪性黒色腫、治療歴を有する非扁平上皮非小細胞肺がんが続く、4 つ目の指定になります。

腎細胞がんについて

腎細胞がん (RCC) は成人の腎臓がんの中で最も一般的な型で、毎年世界で 10 万人以上が死亡しています。腎明細胞がんは RCC の中で最も多い型で常に RCC の 80-90% を占めています。RCC は男性が女性の約 2 倍発症し、北米と欧州で多く発症しています。世界的に、転移性または進行期の腎臓がんと診断された患者の 5 年生存率は 12.1% です。

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。オプジーボは単剤として米国食品医薬品局（FDA）より 2 つのがん腫で承認を受けた PD-1 免疫チェックポイント阻害薬です。

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、日本でオプ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、オプ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、オプジーボはヤーボイ（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、FDA からオプジーボとしての最初の承認を受けました。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。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、オプジーボは FDA から追加適応の承認を受けました。2015 年 7 月 20 日、欧州委員会は、化学療法治療後の局所進行性または転移性肺扁平上皮がんの治療薬として、Nivolumab BMS を承認しました。

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、オプジーボ群の 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 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、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、がん免疫学の科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た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、オプジーボが本リリースに書かれた適応追加について当局から承認を受ける保証はありません。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。