

2016年3月2日

各位

**ブリistol・マイヤーズ スクイブ社 オプジーボ® (ニボルマブ) について
治療歴を有する進行期非扁平上皮非小細胞肺癌および腎細胞がんの治療薬として
CHMP から 2 件の肯定的見解を受ける**

(ニュージャージー州プリンストン、2016年2月26日) —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、医薬品委員会 (CHMP) が、オプジーボ (一般名 : ニボルマブ) について、成人における化学療法治療後の進行期非扁平上皮非小細胞肺癌、および治療歴を有する成人の進行期腎細胞がんの 2 件の適応について、承認を推奨したことを発表しました。両適応とも、標準療法と比較してオプジーボが生存期間で有用性を示した第Ⅲ相臨床試験に基づいています。CHMP の肯定的見解は、今後、欧州連合 (EU) で医薬品を承認する権限を持つ欧州委員会 (EC) によって審査されます。オプジーボについては、進行期悪性黒色腫、および治療歴を有する進行期肺扁平上皮がんの適応症ですすでに EC から承認されています。

現在、海外においては、ブリistol・マイヤーズ スクイブ社が、頭頸部がん、膠芽腫、小細胞肺癌、尿路上皮がん、肝細胞がん、食道がん、ホジキンリンパ腫、大腸がん、固型がん (トリプルネガティブ乳がん、胃がん、膵がん)、血液がんなどのがん腫を対象とし、オプジーボ単剤療法または他の治療薬との併用療法による臨床試験を実施中です。一方、日本では、小野薬品工業株式会社が 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。2015年12月には、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認を取得しました。また、腎細胞がん、頭頸部がん、胃がん、食道がん、小細胞肺癌、肝細胞がん、膠芽腫、卵巣がん、ホジキンリンパ腫、尿路上皮がん、胆道がんなどを対象とした臨床試験を実施中です。

なお、日本では小野薬品工業株式会社はブリistol・マイヤーズ スクイブ社 (およびその日本法人であるブリistol・マイヤーズ株式会社) とがん患者さん向けに複数のがん免疫療法薬の共同開発、共同商業化、共同販売促進を含む戦略的提携関係を結んでいます。

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



本資料は、米国プリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2016 年 2 月 26 日(米国現地時間)に発表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® (ニボルマブ) について 治療歴を有する進行期非扁平上皮非小細胞肺癌および腎細胞がんの治療薬として CHMP から 2 件の肯定的見解を受ける

医薬品委員会 (CHMP) がオプジーボの既存の肺がんの適応を拡大し、PD-L1 の発現状態にかかわらず、治療歴を有する進行期非扁平上皮非小細胞肺癌を含めることを推奨

CHMP が、全生存期間で有用性を示した CheckMate -025 試験に基づき、治療歴を有する進行期腎細胞がん患者の治療薬としてオプジーボを推奨

(ニュージャージー州プリンストン、2016 年 2 月 26 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、医薬品委員会 (CHMP) が、オプジーボ (一般名 : ニボルマブ) について、成人における化学療法治療後の進行期非扁平上皮非小細胞肺癌、および治療歴を有する成人の進行期腎細胞がんの 2 件の適応について、承認を推奨したことを発表しました。両適応とも、標準療法と比較してオプジーボが生存期間で有用性を示した第Ⅲ相臨床試験に基づいています。CHMP の肯定的見解は、今後、欧州連合 (EU) で医薬品を承認する権限を持つ欧州委員会 (EC) によって審査されます。オプジーボについては、進行期悪性黒色腫、および治療歴を有する進行期肺扁平上皮がんの適応症ですでに EC から承認されています。

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・ジョルダーノ (M.D.) は、次のように述べています。「当社は、新たな治療選択肢を緊急に必要とされる治療困難な、様々ながん腫のより多くの患者さんにオプジーボを提供するという使命を果たすべく取り組んでいます。本日、CHMP から受けた 2 件の肯定的見解は、重要な成果であり、進行期非扁平上皮非小細胞肺癌と腎細胞がんの患者さんのためにこの目標に一步前進しました。EC が、新たな治療選択肢をできるだけ早く患者さんにお届けできるように決定されることを心待ちにしています。」

肺がんに関し、CHMP は、プラチナ製剤を含む化学療法の 2 剤併用レジメンの前治療中または前治療後に病勢進行がみられた進行期非扁平上皮非小細胞肺癌患者の生存期間を評価したグローバルの第Ⅲ相臨床試験である CheckMate -057 試験の評価結果に基づき、肯定的見解を採択しました。この試験においてオプジーボは、予め計画されていた中間解析で、治療歴を有する進行期非扁平上皮非小細胞肺癌患者において、化学療法と比較して優れた全生存期間 (OS) を示し、死亡リスクを 27%低減しました (ハザード比: 0.73 [95%信頼区間: 0.59-0.89; p=0.0015])。OS の中央値は、ドセタキセル群の 9.4 カ月 (95%信頼区間: 8.0-10.7) に対し、オプジーボ群では 12.2 カ月 (95%信頼区間: 9.7-15.0) でした。1 年生存率は、ドセタキセル群の 39% (95% 信頼区間: 33-45) に対し、オプジーボ群では 51% (95%信頼区間: 45-56) でした。CheckMate -057 試験におけるオプジーボの安全性プロファイルは、過去の試験と一貫していました。PD-L1 発現および非発現が含まれるすべての患者集団において、オプジーボ群の 2%以上で報告された重篤な副作用は、肺炎、肺塞栓症、呼吸困難、胸水、呼吸不全でした。オプジーボ群において最も一般的に認められた (20%以上) 副作用は、疲労感 (49%)、筋骨格痛 (36%)、咳 (30%)、食欲減退 (29%)、便秘 (23%) でした。

腎細胞がん (RCC) に関し、CHMP は、血管新生阻害剤での治療歴を有する進行期腎明細胞がん患者において、OS を主要評価項目としてオプジーボとエベロリムスとを比較評価した第Ⅲ相臨床試験である CheckMate -025 試験の評価結果に基づき、肯定的見解を採択しました。この試験では、オプジーボ群で 5 カ月以上の OS の改善が認められ、OS 中央値は、オプジーボ群で 25 カ月、エベロリムス群で 19.6 カ月であり (ハザード比 : 0.73[98.5% 信頼区間: 0.57-0.93; p=0.0018])、OS に対する効果は PD-L1 発現にかかわらず認められました。オプジーボは、この患者群において第Ⅲ相無作為化臨床試験で生存期間の有意な改善が認められた最初で唯一の抗 PD-1 抗体治療薬です。また、オプジーボ群では、エベロリムス群と比較して、健康関連の生活の質が有意に改善し、症状に伴う

負担が有意に減少しました。CheckMate -025 試験におけるオプジーボの安全性プロファイルは、過去の試験と一貫していました。重篤な有害事象は、オプジーボ群の 47% で報告されました。オプジーボ群の 2% 以上で最も多く報告された重篤な副作用は、急性腎不全、胸水、肺炎、下痢、高カルシウム血症でした。この試験において、オプジーボ群とエベロリムス群で最も一般的に認められた (20% 以上) 副作用は、無力症 (オプジーボ群 56% vs エベロリムス群 57%)、咳 (同 34% vs 38%)、悪心 (同 28% vs 29%)、発疹 (同 28% vs 36%)、呼吸困難 (同 27% vs 31%)、下痢 (同 25% vs 32%)、便秘 (同 23% vs 18%)、食欲減退 (同 23% vs 30%)、腰痛 (同 21% vs 16%)、関節痛 (同 20% vs 14%) でした。

CheckMate -057 試験および CheckMate -025 試験の臨床結果は、2015 年欧州がん学会で発表され、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌に掲載されました。

肺がんについて

肺がんは、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。NSCLC は肺がんの中で最も一般的な疾患の一つであり、およそ 85% を占めています。肺扁平上皮がんは肺がん全体の約 25%~30%、非扁平上皮非小細胞肺がんは全体の 50%~65% に相当します。生存率は、診断された際の病期 (ステージ) とがん腫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%~50%、ステージ IV の NSCLC では、2% まで減少します。

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 万人以上の方が亡くなっています。腎明細胞がんは RCC の中で最も多い型で、全 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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社と腫瘍免疫領域：最新のがん研究の進歩

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、がん治療の未来に関し、腫瘍免疫領域に対象を絞ったビジョンを持っています。腫瘍免疫領域は現在、特定のがんに対し、手術、放射線療法、化学療法、標的療法と並ぶ主要な治療選択肢と考えられています。

当社は、研究中および承認済みのがん免疫治療薬からなる包括的な臨床ポートフォリオを有しており、その多くが自社研究員によって創薬・開発されました。腫瘍免疫領域の進行中の臨床プログラムは、全生存期間や奏効期間その他の重要な評価項目について試験を行うことを目的として、複数の固形がんから血液悪性腫瘍までを含むさまざまな治療段階と組織構造にわたる幅広い患者群を対象としています。当社は、研究をリードしており、2 つのがん免疫治療薬の併用療法について初めて規制当局の承認を取得しました。今後も、がんにおける併用療法の役割についての研究を継続します。

現在、CTLA-4、CD-137、KIR、SLAMF7、PD-1、GITR、CSF1R、IDO および LAG-3 を含め、がん治療の他の免疫系経路についても研究を進めています。これらの経路は、併用または単剤で、さまざまながんと闘う患者さんをサポートする新たな治療選択肢となる可能性を秘めています。

学術界や大小のバイオテクノロジー企業と提携し、新たな治療選択肢を臨床現場に提供することを目的として、がん免疫治療薬とその他の治療薬との併用療法の研究も行っています。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、治療困難ながんにおける生存期間の向上とがん患者さんの生活の質向上のサポートを目的に取り組んでいます。

オプジーボについて

がん細胞は、チェックポイント経路などの「制御」経路を悪用して免疫系から身を隠し、腫瘍が免疫系から攻撃されないようにします。オプジーボは、活性 T 細胞に発現するチェックポイント受容体 PD-1 に結合する PD-1 免疫チェックポイント阻害薬であり、PD-L1 と PD-L2 の結合をブロックし、抗腫瘍免疫応答の阻害を含む免疫系における PD-1 経路の抑制シグナルを防止します。

オプジーボの広範なグローバル開発プログラムは、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の、がん免疫療法の背後にある生物学への理解に基づいています。当社は、最前線に立ってがん免疫治療の可能性を探り、治療困難ながんにおける生存期間の延長を目指して取り組んでいます。この科学的

専門知識は、様々ながん腫に対し全生存期間を主要評価項目として実施されている多岐にわたる第Ⅲ相臨床試験などのオプジーボの開発プログラムの基盤となっています。オプジーボの臨床試験は、臨床的かつ科学的にバイオマーカーの役割を理解すること、PD-L1 の発現によりオプジーボが患者にどのような利益をもたらすかを理解することに役立っています。今日に至るまで、オプジーボの臨床試験プログラムには、18,000 人以上の患者が参加しています。

オプジーボは、2014 年 7 月に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で、現在、米国、日本、EU を含め 46 カ国で当局から承認されています。

適応症

※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。

オプジーボ（ニボルマブ）は、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転移性の非小細胞肺癌患者（NSCLC）を適応としています。EGFR 変異または ALK 転座を有する患者さんは、オプジーボによる治療の前に、これらの異常に対して FDA が承認した治療を行い、病勢進行が認められた場合に限られます。

オプジーボは、血管新生阻害薬での治療歴を有する進行期腎細胞がん（RCC）患者の治療を適応としています。

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

オプジーボの投与に関連し、致命的なケースを含む免疫介在性肺臓炎が報告されました。固形がんを対象とした臨床試験において、致命的な免疫介在性肺臓炎が報告されました。患者に肺臓炎の徴候がないか、X 線画像や症状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てください。グレード 3 または 4 の肺臓炎については、投与を完全に中止し、グレード 2 に回復するまで投与を中断してください。Checkmate 057 試験において、間質性肺疾患を含む免疫介在性肺臓炎が 3.4%（287 例中 10 例）で発生しました。うちグレード 3 は 5 例、グレード 2 は 2 例、グレード 1 は 3 例でした。Checkmate 025 試験では、間質性肺疾患を含む肺臓炎がオプジーボ投与群の 5%（406 例中 21 例）、エベロリムス投与群の 18%（397 例中 73 例）で報告されました。免疫介在性肺臓炎がオプジーボ投与群の 4.4%（406 例中 18 例）で発生しました。うちグレード 4 は 1 例、グレード 3 は 4 例、グレード 2 は 12 例、グレード 1 は 1 例でした。

免疫介在性大腸炎

免疫介在性大腸炎がオプジーボの投与により発生する可能性があります。大腸炎の徴候および症状について、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てください。単剤投与の場合、グレード 2 または 3 については、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。Checkmate 057 試験において、オプジーボ投与群の 17%（287 例中 50 例）で下痢または大腸炎が発生しました。免疫介在性の大腸炎が 2.4%（287 例中 7 例）で発生しました。うちグレード 3 は 3 例、グレード 2 は 2 例、グレード 1 は 2 例でした。Checkmate 025 試験では、オプジーボ投与群の 25%（406 例中 100 例）、エベロリムス投与群の 32%（397 例中 126 例）で下痢または大腸炎が発生しました。免疫介在性の下痢または大腸炎がオプジーボ投与群の 3.2%（406 例中 13 例）で発生しました。うちグレード 3 は 5 例、グレード 2 は 7 例、グレード 1 は 1 例でした。

免疫介在性肝炎

免疫介在性肝炎がオプジーボの投与により発生する可能性があります。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てください。グレード 2 については投与を中断し、グレード 3 または 4 の免疫介在性肝炎については投与を完全に中止してください。

Checkmate 057 試験において、1例 (0.3%) で免疫介在性肝炎が発生しました。Checkmate 025 試験において、ベースラインと比較した肝機能検査値異常がオプジーボ投与群とエベロリムス投与群で発生し、AST 上昇 (オプジーボ投与群 33% vs エベロリムス投与群 39%)、アルカリホスファターゼ上昇 (同 32% vs 32%)、ALT 上昇 (同 22% vs 31%)、総ビリルビン上昇 (同 9% vs 3.5%) が報告されました。免疫介在性の肝炎はオプジーボ投与群の 1.5% (406 例中 6 例) で発生しました。うちグレード 3 は 5 例、グレード 2 は 1 例でした。

免疫介在性内分泌障害

下垂体炎、副腎機能不全、甲状腺障害、1型糖尿病がオプジーボの投与により発生する可能性があります。下垂体炎の徴候や症状を、投与前および投与後に副腎機能不全の徴候や症状を、投与前および投与期間中は定期的に甲状腺機能を、および高血糖をモニターしてください。グレード 2 以上の下垂体炎については、副腎皮質ホルモン剤を投与してください。グレード 2 または 3 については投与を中断し、グレード 4 については投与を完全に中止してください。グレード 3 または 4 の副腎機能不全については、副腎皮質ホルモン剤を投与してください。グレード 2 については投与を中断し、グレード 3 または 4 については投与を完全に中止してください。甲状腺機能低下症については、ホルモン補充療法を行ってください。甲状腺機能亢進症をコントロールするためには、内科的治療を開始してください。1型糖尿病については、インスリンを投与してください。グレード 3 の高血糖症についてはオプジーボの投与を中断し、グレード 4 については投与を完全に中止してください。

Checkmate 025 試験において、下垂体炎がオプジーボ投与群の 0.5% (406 例中 2 例) で発生しました。グレード 3 は 1 例、グレード 1 は 1 例でした。Checkmate 057 試験で副腎機能不全がオプジーボの投与を受けた患者の 0.3% (287 例中 1 例) で発生しました。Checkmate 025 試験において、副腎機能不全がオプジーボの投与を受けた患者の 2.0% (406 例中 8 例) で発生しました。うちグレード 3 は 3 例、グレード 2 は 4 例、グレード 1 は 1 例でした。Checkmate 057 試験において、甲状腺炎を含むグレード 1 または 2 の甲状腺機能低下症がオプジーボ投与群の 7% (287 例中 20 例) で発生し、甲状腺刺激ホルモン上昇がオプジーボ投与群の 17% で発生しました。グレード 1 および 2 の甲状腺機能亢進症が 1.4% (287 例中 4 例) で発生しました。Checkmate 025 試験において、甲状腺疾患がオプジーボ投与群の 11% (406 例中 43 例) で発生し、うちグレード 3 が 1 例、エベロリムス群 3.0% (397 例中 12 例) で発生しました。甲状腺機能低下症および甲状腺炎がオプジーボ投与群の 8% (406 例中 33 例) で発生し、うちグレード 3 が 2 例、グレード 2 が 17 例、グレード 1 が 14 例でした。甲状腺機能亢進症はオプジーボ投与群の 2.5% (406 例中 10 例) で発生し、うちグレード 2 は 5 例、グレード 1 は 5 例でした。高血糖症の有害事象が 9% (406 例中 37 例) で発生しました。真性糖尿病または糖尿病性ケトアシドーシスがオプジーボ投与群の 1.5% (406 例中 6 例) で発生しました。うちグレード 3 は 3 例、グレード 2 は 2 例、グレード 1 は 1 例でした。

免疫介在性腎炎および腎機能障害

免疫介在性腎炎がオプジーボの投与により発生する可能性があります。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、投与を中断し、副腎皮質ホルモン剤を投与してください。悪化した場合、または改善が見られない場合は、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、投与を完全に中止してください。

Checkmate 057 試験において、グレード 2 の免疫介在性腎機能障害がオプジーボ投与群の 0.3% (287 例中 1 例) で発生しました。Checkmate 025 試験では、腎損傷がオプジーボ投与群の 7% (406 例中 27 例)、エベロリムス投与群の 3.0% (397 例中 12 例) で発生しました。免疫介在性腎炎および腎機能障害がオプジーボ投与群の 3.2% (406 例中 13 例) で発生しました。うちグレード 5 は 1 例、グレード 4 は 1 例、グレード 3 は 5 例、グレード 2 は 6 例でした。

免疫介在性発疹

免疫介在性発疹がオプジーボの投与により発生する可能性があります。オプジーボの臨床プログラムにおいて、重度の発疹 (致死的な中毒性表皮壊死症のまれなケースを含む) が発生しました。発疹に対して患者さんをモニターしてください。グレード 3 または 4 の発疹については、副腎皮質

ホルモン剤を投与してください。グレード3については投与を中断し、グレード4については投与を完全に中止してください。Checkmate 057 試験において、グレード3の4例を含む免疫介在性発疹がオプジーボ投与群の6% (287例中17例) で発生しました。Checkmate 025 試験では、発疹がオプジーボ投与群の28% (406例中112例)、エベロリムス投与群の36% (397例中143例) で発生しました。免疫介在性発疹 (副腎皮質ホルモン剤を全身または局所投与した発疹と定義) がオプジーボ投与群の7% (406例中30例) で発生しました。うちグレード3は4例、グレード2は7例、グレード1は19例でした。

免疫介在性脳炎

オプジーボの治療に際して、免疫介在性脳炎が発生する可能性があります。中等度から重度の神経疾患の徴候や症状が新たに発現した患者に対しては、オプジーボの投与を中断し、他の原因を排除して評価を行ってください。他の病因が排除された場合は、免疫介在性脳炎については、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。Checkmate 057 試験では、致死的な辺縁系脳炎がオプジーボ投与群の1例 (0.3%) で発生しました。

その他の免疫介在性副作用

副作用の重症度に基づき、投与を完全に中止または中断し、高用量の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。オプジーボ投与群の1.0%未満において、以下の免疫介在性副作用が発生しました；ぶどう膜炎、膝炎、顔面および外転神経不全麻痺、脱髄、リウマチ性多発性筋炎、自己免疫性神経障害、ギランバレー症候群、下垂体機能不全症、全身性炎症反応症候群、胃炎、十二指腸炎、サルコイドーシスが発生しました。オプジーボが3 mg/kgと10 mg/kg単剤投与した臨床試験で、臨床的に著しく発生した次の免疫介在性の副作用が確認されました。：運動機能障害、血管炎、および筋無力症候群。

インフュージョン・リアクション

重度のインフュージョン・リアクションは、オプジーボの臨床試験において患者の1%未満で報告されています。グレード3または4のインフュージョン・リアクションについては、オプジーボの投与を中止してください。グレード1または2については、中断するか、もしくは投与速度を低下させます。Checkmate 057 試験において、オプジーボ投与群の1.0% (287例中3例) でグレード2のインフュージョン・リアクションが発生しました。Checkmate 025 試験では、過敏症/インフュージョン関連リアクションがオプジーボ投与群の6% (406例中25例)、エベロリムス投与群の1.0% (397例中4例) で発生しました。

胚・胎児毒性

作用機序に基づき、オプジーボを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。妊娠の可能性がある女性には、オプジーボを含む治療を受けている期間、およびオプジーボの最後に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。オプジーボを含む治療は、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

Checkmate 057 試験において、オプジーボ投与群の47%で重篤な副作用が報告されました。2%以上で最も一般的に報告された重篤な副作用は、肺炎、肺塞栓症、呼吸困難、胸水、呼吸不全でした。Checkmate 025 試験において、オプジーボ投与群の47%で重篤な副作用が報告されました。2%以上で最も一般的に報告された重篤な副作用は、急性腎損傷、胸水、肺炎、下痢、高カルシウム血症でした。

