

2017年9月27日

各位

**ブリistol・マイヤーズ スクイブ社、オプジーボ®（一般名：ニボルマブ）、
ソラフェニブによる治療歴を有する肝細胞がん患者の治療薬として FDA の承認を取得**

（ニュージャージー州プリンストン、2017年9月22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、米国食品医薬品局（FDA）が、ソラフェニブによる治療歴を有する肝細胞がん（HCC）患者の治療薬として、オプジーボ（一般名：ニボルマブ）点滴静注を承認したことを発表しました。この適応は、奏効率および奏効の持続性に基づき、迅速承認されました。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。CheckMate -040 試験では、オプジーボ投与を受けた患者の奏効率は 14.3%*（95% 信頼区間：9.2 - 20.8；154 例中 22 例）でした。完全奏効率は 1.9%（154 例中 3 例）、部分奏効率は 12.3%（154 例中 19 例）でした。奏効が認められた患者（22 例）において、奏効期間は 3.2～38.2 カ月以上にわたり、患者の 91%で 6 カ月以上、55%で 12 カ月以上継続しました。（*：盲検化された独立中央評価委員会の評価による奏効率（RECIST 1.1 に基づく））

現在、ブリistol・マイヤーズ スクイブ社（BMS）は、350 以上の臨床試験におよぶオプジーボの単剤療法または他のがん免疫療治療薬とその他の治療薬との併用療法による臨床開発プログラムを遂行しています。BMS は、固形がんから血液悪性腫瘍まで約 50 種類以上におよぶがん腫に対してオプジーボを研究しており、トランスレーショナル メディシンに対する能力を駆使し、患者さん一人一人に最大限のベネフィットをもたらすことを目標に取り組んでいます。

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。その後、2015 年 12 月に切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん、2016 年 8 月に根治切除不能または転移性の腎細胞がん、2016 年 12 月に再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、2017 年 3 月には再発又は遠隔転移を有する頭頸部がん、および 2017 年 9 月のがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃がんに対する承認を取得しました。また、食道がん、胃食道接合部がん、小細胞肺がん、肝細胞がん、膠芽腫、尿路上皮がん、悪性胸膜中皮腫、卵巣がん、胆道がんなどを対象とした臨床試験を実施中です。現在、オプジーボは、日本、米国および欧州連合を含む 60 カ国以上で承認されています。

なお、日本では小野薬品工業株式会社と BMS（およびその日本法人であるブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社）は、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、BMS が発表したプレスリリースの和文抄訳を添付します。なお、和文抄訳の内容につきましては、英語原文が優先されます。BMS が発表したプレスリリースは、[こちら](#)をご参照ください。

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、ブリistol・マイヤーズ スクイブ社が 2017 年 9 月 22 日に発表しましたプレスリリースの和文抄訳であり、内容につきましては英語原文が優先されます。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社、オプジーボ[®]（一般名：ニボルマブ）、ソラフェニブによる治療歴を有する肝細胞がん患者の治療薬として FDA の承認を取得

- オプジーボは、同適応で FDA の承認を取得した初めてで唯一のがん免疫療法薬です。同適応は、同患者集団における奏効率および奏効の持続性にに基づき、迅速承認されました。
- 重要な臨床試験である CheckMate -040 試験では、活動性の B 型または C 型肝炎ウイルスに感染および非感染の患者を対象に、全 PD-L1 発現レベルにわたりオプジーボを評価しました^{1,2}。
- 肝細胞がんは肝がんの最も一般的な型であり、罹患率は上昇傾向にあります^{3,4}。

（ニュージャージー州プリンストン、2017 年 9 月 22 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、本日、米国食品医薬品局（FDA）が、ソラフェニブによる治療歴を有する肝細胞がん（HCC）患者の治療薬として、オプジーボ（一般名：ニボルマブ）点滴静注を承認したことを発表しました。この適応は、奏効率および奏効の持続性にに基づき、迅速承認されました。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¹。CheckMate -040 試験では、オプジーボ投与を受けた患者の奏効率は 14.3%*（95% 信頼区間：9.2 - 20.8；154 例中 22 例）でした。完全奏効率は 1.9%（154 例中 3 例）、部分奏効率は 12.3%（154 例中 19 例）でした¹。奏効が認められた患者（22 例）において、奏効期間は 3.2～38.2 カ月以上にわたり、患者の 91%で 6 カ月以上、55%で 12 カ月以上継続しました¹。

オプジーボに関連した「警告および注意」には、次の事象が含まれています：免疫介在性の肺臓炎、大腸炎、肝炎、内分泌障害、腎炎および腎機能障害、皮膚関連副作用、脳炎、その他の副作用、Infusion Reaction および胎児毒性¹。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社 米国コマーシャル部門責任者の Chris Boerner は、次のように述べています。「長年、治療選択肢の限られていたこれらの進行期 HCC 患者さんに、がん免疫療法による臨床的に意義のある奏効の可能性をもたらすことができ、誇りに思います。本日の承認は、高いアンメットニーズが残る疾患に革新的な医薬品を提供するという当社のミッションの実現に向けた重要な一歩です。」

米国において、肝がんは深刻な問題となっており、その負担は今後数十年間でさらに増大すると考えられています^{5,6}。医学誌『CA: A Cancer Journal for Clinicians』で最近発表されたアメリカがん協会（ACS）の報告によると、肝がんによる死亡率は 1980 年代半ばから倍増しており、全がん腫の中で最も急速に増加しています⁵。

セントルイス大学肝臓センター共同ディレクターで肝臓学部長の Adrian M. Di Bisceglie（M.D.）は、次のように述べています。「残念なことに、HCC 患者さんの大半が進行期に診断され、治療の可能性のある外科手術を受けることができません。全身療法による治療に不応だった進行期の HCC 患者さんは、より多くの治療選択肢を必要としています。」

肝細胞がんは、治療選択肢が限られた進行期に診断される場合が多く、ソラフェニブに不耐容またはソラフェニブによる治療中に病勢進行した患者さんにとって、高いアンメットニーズが残されています^{5,7,8}。

米国南カリフォルニア大学（USC）ケック医学部および USC ノリスがんセンターの臨床内科准教授兼第 I 相プログラムディレクターであり、本試験の治験責任医師である Anthony B. El-Khoueiry（M.D.）は、次のように述べています。「近年、進行期肝がんの患者さんの新たな治療選択肢として、がん免疫療法の知見や発見を活用しようという関心がますます高まっています。オプジーボの承認により、全身療法による治療歴を有する HCC の適切な患者さんに対し、有望なアプローチと新たな治療選択肢がもたらされました。」

奏効率および奏効期間に基づく承認

CheckMate -040 試験は、ソラフェニブによる治療中に病勢進行した、またはソラフェニブに不耐容の HCC 患者を対象にオブジーボを評価した第 I/II 相多施設共同非盲検臨床試験です^{1,9}。本試験では、患者 154 例にオブジーボ 3 mg/kg での 2 週間ごとの静脈内投与を行いました。推奨用量は 240 mg で、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで、2 週間ごとに 60 分以上かけて静脈内投与を行いました¹。有効性の評価項目には、盲検化された独立中央評価委員会の評価による確定奏効率 (RECIST 1.1 および HCC のための Modified RECIST に基づく) および奏効期間が含まれました¹。本試験に参加した患者の年齢の中央値は 63 歳 (範囲: 19 歳~81 歳) で、全患者がソラフェニブによる治療歴を有しており、患者の 19% が 2 種類以上の全身療法を受けていました¹。患者は、PD-L1 の発現レベルおよび活動性の B 型肝炎ウイルス (HBV) または C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染の有無にかかわらず組み入れられました^{1,2}。CheckMate -040 試験のデータは、6 月に開催されたアメリカ臨床腫瘍学会の 2017 年度年次総会で発表されました。

CheckMate -040 試験では、オブジーボの奏効率は 14.3%* (95% 信頼区間: 9.2 - 20.8; 154 例中 22 例) でした。完全奏効率は 1.9% (154 例中 3 例)、部分奏効率は 12.3% (154 例中 19 例) でした。奏効が認められた患者 (22 例) において、奏効期間は 3.2~38.2+カ月にわたり、患者の 91% で 6 カ月以上、55% で 12 カ月以上継続しました¹。奏効までの期間の中央値は 2.8 カ月 (範囲: 1.2 - 7.0 カ月) でした²。Modified RECIST に基づく奏効率は、18.2% (95% 信頼区間: 12.4 - 25.2; 154 例中 28 例) でした。完全奏効率は 3.2% (154 例中 5 例) であり、部分奏効率は 14.9% (154 例中 23 例) でした¹。奏効は、PD-L1 発現レベルにかかわらず認められました²。

患者支援団体「Yes! Beat Liver Tumors」の共同設立者である Suzanne Lindley は、次のように述べています。「私が患者さんのアドボケートとして活動するのは、肝がんが患者さんやご家族に与える大きな苦痛を、私も直に経験したからです。HCC は、病気の影響の大きさに対して認知度が低い病気の一つだと思います。本日の承認は、アンメット・メディカル・ニーズが高い疾患に希望の光を当て、認知度を高めるきっかけとなってくれました。」

安全性プロファイルの抜粋

CheckMate -040 試験では、ソラフェニブによる治療中に進行した、またはソラフェニブに不耐容の HCC および Child-Pugh 分類 A の肝硬変患者 154 例のサブグループにおいて、オブジーボの安全性評価を行いました。患者は、アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ (AST) およびアラニン アミノトランスフェラーゼ (ALT) の値が施設基準値上限の 5 倍以下であること、および総ビリルビンが 3 mg/dL 未満であることが規定されていました。オブジーボへの曝露期間の中央値は、6 カ月でした。オブジーボの投与により発現した (treatment-emergent) グレード 3~4 の有害事象として、AST 増加が患者の 18% (154 例中 27 例)、ALT 増加が患者の 11% (154 例中 16 例)、ビリルビン増加が患者の 7% (154 例中 11 例) で認められました。副腎皮質ステロイドの全身投与を必要とする免疫介在性肝炎が、患者の 5% (154 例中 8 例) で認められました¹。重篤な副作用が、患者の 49% で発現しました。最も頻繁に認められた重篤な副作用 (患者の 2% 以上で発現) は、発熱、腹水、背部痛、全身健康状態低下、腹痛および肺炎でした。オブジーボの投与を受けた患者 (154 例) で最もよく認められた (20% 以上) 副作用は、疲労 (38%)、筋骨格痛 (36%)、腹痛 (34%)、そう痒症 (27%)、下痢 (27%)、発疹 (26%)、咳嗽 (23%) および食欲減退 (22%) でした。副作用により、患者の 11% でオブジーボの投与が中止され、患者の 32% で投与が延期されました²。

肝細胞がんについて

肝細胞がん (HCC) は、肝がんの最も一般的な型であり、米国では最も急増しているがんの死因となっています^{3, 5, 10}。米国において、肝がんの罹患率は 1980 年から 3 倍以上に増加しています³。今年、米国ではおよそ 41,000 人が肝がんおよび肝内胆管がんと新たに診断され、29,000 人がこれらの疾患により亡くなると推定されています⁴。その大半は B 型肝炎ウイルス (HBV) または C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染に起因しており、HBV および HCV への慢性的な感染が肝がんの最も一般的な危険因子となっています^{10, 11}。しかしながら、メタボリックシンドロームおよび非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の増加に伴い、米国における HCC の罹患率は近い将来増加するものと考えられています^{12, 13}。

オプジーボの臨床開発プログラム

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社のグローバル開発プログラムは、がん免疫療法における科学的知見に基づいており、さまざまながん腫を対象に、第Ⅲ相を含む全開発段階において、オプジーボの広範な臨床試験が実施されています。今日に至るまで、オプジーボの臨床開発プログラムには、25,000人以上の患者さんが参加しています。

オプジーボ®の適応症および安全性情報について

米国でのオプジーボの適応症および安全性情報については、[こちら](#)から原文リリースをご参照ください。

ブリistol・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istol・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istol・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istol・マイヤーズ スクイブ社について

ブリistol・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。ブリistol・マイヤーズ スクイブ社に関する詳細については、[BMS.com](#) をご覧くださいるか、[LinkedIn](#)、[Twitter](#)、[YouTube](#) および [Facebook](#) をご覧ください。

ブリistol・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、開発および商業化について、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。本プレスリリースの将来予測に関する記述は、ブリistol・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istol・マイヤーズ スクイブ社の2016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istol・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。

*盲検化された独立中央評価委員会の評価による奏効率 (RECIST 1.1 に基づく)

参考文献

1. *Opdivo* Prescribing Information. *Opdivo* U.S. Product Information. Last updated: September 22, 2017. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
2. Data on file. NIVO 314. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017.
4. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Stat Fact Sheets: Liver and Intrahepatic Bile Duct Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>. Accessed July 31, 2017.
5. Islami F, Miller K, Siegel R, et al. Disparities in Liver Cancer Occurrence in the United States by Race/Ethnicity and State. *Ca Cancer J Clin* 2017 Jul 8;67(4):273–289.

6. Wang S, Sun H, Xie Z, et al. Improved survival of patients with hepatocellular carcinoma and disparities by age, race, and socioeconomic status by decade, 1983-2012. *Oncotarget*. 2016 Sep 13;7(37):59820-59833.
7. Allaire M and Nault JC. Advances in management of hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2017 Jul;29(4):288-295.
8. Mlynarsky L, Menachem Y and Shibolet O. Treatment of hepatocellular carcinoma: Steps forward but still a long way to go. *World J Hepatol*. 2015 Mar 27;7(3):566-74.
9. Clinicaltrials.gov. "An Immuno-therapy Study to Evaluate the Effectiveness, Safety and Tolerability of Nivolumab or Nivolumab in Combination With Other Agents in Patients With Advanced Liver Cancer (CheckMate040). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658878>
10. Mittal S and El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Jul; 47 Suppl:S2-6.
11. American Cancer Society. Liver Cancer Risk Factors. <https://www.cancer.org/cancer/liver-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>. Accessed August 8, 2017.
12. Dhanasekaran R, Limaye A and Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics. *Hepat Med*. 2012 May 8;4:19-37.
13. Yang JD and Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug; 7(8):448-58.