

2015年7月22日

各位

**欧州委員会がニボルマブ（Nivolumab BMS）を承認
治療歴を有する進行期肺扁平上皮がん患者の生存期間を延長することが証明された
欧州で初めてのPD-1免疫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7月20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、欧州委員会が、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、ニボルマブを承認したことを発表しました。今回の承認は、欧州連合（EU）での肺扁平上皮がん治療においてここ10年以上で初めての大きな進歩となります。また、ニボルマブは、治療歴を有する転移性の肺扁平上皮がん患者の全生存期間（OS）の改善を示した初めて、そして唯一のPD-1免疫チェックポイント阻害薬です。今回の承認により、欧州連合の28の加盟国すべてでニボルマブの販売が可能になります。

2011年9月に小野薬品とブリストル・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ストル・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、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



本資料は、米国プリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2015 年 7 月 20 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。

欧州委員会がニボルマブ (Nivolumab BMS) を承認 治療歴を有する進行期肺扁平上皮がん患者の生存期間を延長することが証明された 欧州で初めての PD-1 免疫チェックポイント阻害薬に

- 欧州で初めて肺がんを適応として承認されたがん免疫療法薬であり、ここ 10 年以上で初めての大きな治療の進歩となるものです。
- 承認は、ニボルマブが化学療法であるドセタキセルと比較して死亡リスクを 41%低減し、1 年生存率でニボルマブ 42%に対しドセタキセル 24%とほぼ 2 倍を示した CheckMate -017 試験、および CheckMate -063 試験のデータに基づいています。
- ニボルマブ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の成績と一貫しています。

(ニュージャージー州プリンストン、2015 年 7 月 20 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、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 を承認したことを発表しました。今回の承認は、欧州連合 (EU) での肺扁平上皮がん治療においてここ 10 年以上で初めての大きな進歩となります。また、ニボルマブは、治療歴を有する転移性の肺扁平上皮がん患者の全生存期間 (OS) の改善を示した初めて、そして唯一の PD-1 免疫チェックポイント阻害薬です。今回の承認により、欧州連合の 28 の加盟国すべてでニボルマブの販売が可能になります。

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 担当責任者であるエマニュエル・ブリンは次のように述べています。「ニボルマブの EU での承認により、EU の進行期肺扁平上皮がんの患者さんは、ここ 10 年以上で初めて、現在の標準治療に取って代わる可能性がある、全く新しい治療法を受けることができるようになります。当社は生存への期待や進行がんと共存方法を変革するために、継続的に、そしてスピードと緊急性を持って新しいアプローチをお届けすることにコミットしています」。

承認は CheckMate -017 および -063 試験の結果に基づいています。第Ⅲ相臨床試験である CheckMate -017 試験において、ニボルマブは、PD-L1 (programmed death ligand-1) 発現の有無にかかわらず、標準治療のドセタキセルと比較して死亡リスクを 41%低減し、1 年生存率をドセタキセルの 24%に対し 42%と大幅に改善し、抗腫瘍活性の持続延長が認められるなど、全評価項目でドセタキセルに対し優れた臨床的有用性を示しました。第Ⅱ相臨床試験である CheckMate -063 試験では、ニボルマブの推定 1 年生存率は 41%、OS の中央値は 8.2 カ月でした。ニボルマブ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の成績と一貫しており、CheckMate -017 試験では、ドセタキセルよりも好ましいニボルマブの安全性プロファイルも示されました。

欧州臨床腫瘍学会の会長でありチューリッヒ大学病院の教授であるロルフ・スターヘル医学博士は次のように述べています。「本日の肺扁平上皮がんに対するニボルマブの承認は、この深刻な病気と闘っている患者さん、そして治療を提供する人々にとって非常に大きな進歩です。ニボルマブはこの病気の患者さんにおいて、標準治療と比較し、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有効性の改善を示しています。また、PD-L1 発現の役割を理解するなど、がん免疫療法を裏付ける科学をより確かなものにするものです」。

欧州では肺がんの発症率と死亡率は上昇しており、現在、全がん腫での死亡の 20%を占めています。非小細胞肺がんは肺がんの中で最も一般的な型の一つであり、肺がん症例のおよそ 85%を占めています。肺扁平上皮がんは、全肺がんの約 25%~30%を占めています。化学療法による治療にもかかわらず再発または進行する非小細胞肺がんの患者さんでは、治療の選択肢は限られており、予後は不良で、世界的には 5 年生存率はおよそ 2%です。

CheckMate -017 試験、-063 試験について

今回の欧州委員会による承認は、2つの臨床試験（第Ⅲ相臨床試験である CheckMate -017 試験および第Ⅱ相臨床試験である CheckMate -063 試験）のデータに基づいています。2つの臨床試験ではどちらも、さまざまながん腫におけるニボルマブの第Ⅲ相臨床開発プログラムで十分に確立されている 3 mg/kg を 2 週間に 1 回投与する用量で、ニボルマブの検討が行われました。

CheckMate -017 試験は重要な非盲検無作為化第Ⅲ相臨床試験で、プラチナ製剤を含む化学療法の 2 剤併用 1 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肺扁平上皮がん患者を対象として、ドセタキセル 75 mg/m² を 3 週間に 1 回静脈内投与する標準治療に対し、ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間に 1 回 60 分以上かけて静脈内投与し、評価しました。臨床試験の主要評価項目は OS で、副次的評価項目には無増悪生存期間（PFS）および奏効率（ORR）が含まれていました。この臨床試験では患者さんを PD-L1 の発現状態にかかわらず組み入れました。

CheckMate -017 試験では、ドセタキセルの 1 年生存率が 24% (23.7% [95%信頼区間：16.9-31.1]) であったのに対し、ニボルマブの 1 年生存率は 42% (42.1% [95%信頼区間：33.7-50.3]) で、死亡リスクが 41%低下したことが示されました（ハザード比 0.59、96.8%信頼区間：0.43-0.81、 $p=0.0002$ ）。ニボルマブとドセタキセルの OS の中央値はそれぞれ 9.2 カ月と 6 カ月でした。さらにドセタキセルと比較し、ニボルマブは、治療歴を有する進行期肺扁平上皮がん患者において、副次的評価項目の ORR と PFS で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある一貫した改善も示しました。生存期間の延長は、事前に定義された全ての PD-L1 発現レベル（1%、5%および 10%）で、その発現にかかわらず認められました。

CheckMate -017 試験におけるニボルマブの安全性プロファイルは、これまでの臨床試験結果と一貫しており、ドセタキセルよりも好ましい結果でした。薬剤関連有害事象（AEs）の発現率は、血液学的毒性および非血液学的毒性の双方を含め、ニボルマブ（全グレード：58%、グレード 3 または 4：6.9%、グレード 5：0 件）の方が、ドセタキセル（全グレード：86%、グレード 3~5：55%、グレード 5：2.3%）よりも低い結果となりました。薬剤関連有害事象による投与中止は、ドセタキセル群の 10.1%に対し、ニボルマブ群では 3.1%でした。ニボルマブ群に最も多く発現し投与中止につながったものは肺臓炎（1.5%）で、ドセタキセル群では末梢性ニューロパチー（3.1%）でした。

CheckMate-017 試験の結果は、最近、The New England Journal of Medicine 誌に掲載され、2015 年 5 月に開催された米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology）の 2015 年年次総会の口頭抄録セッションで発表されました。

CheckMate -063 試験は、2 レジメン以上の治療後に病勢進行が認められた転移性の肺扁平上皮がん患者を対象とする非盲検単群第Ⅱ相臨床試験です。本試験では、独立判定委員会により確認された主要評価項目である奏効率は 14.5%（95%信頼区間：8.47-22.2）、推定 1 年生存率は 41%、全生存期間の中央値は 8.21 カ月（95%信頼区間：6.05-10.9）でした。CheckMate -063 試験におけるニボルマブの安全性プロファイルは、これまでの臨床試験結果と一貫しており、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。

ニボルマブについて

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、欧州連合（EU）において、ニボルマブをより広く医療従事者に使用頂けるよう、オプジーボの製品名で進行期悪性黒色腫の、そして Nivolumab BMS の製品名で肺扁平上皮がんの、二つの適応で承認申請を行いました。これら二つの承認は、2015 年末にかけてオプジーボの製品名での、単独の承認へと一体化する計画です。

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、2014 年 12 月 22 日に、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、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。また、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、ニボルマブは FDA から追加適応の承認を受けました。欧州委員会は、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、ニボルマブを 2015 年 6 月 19 日に承認したことを発表しました。

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 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、睪腺炎、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。

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。非小細胞肺がん（NSCLC）は肺がん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）と肺がんの組織や種類によって異なります。NSCLC の多くは診断された時点でステージが進行しています。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。欧州連合では、全てのがん腫の中で肺がんの経済的負担が最も高く、がん全体のコストの 15% にあたる 188 億ユーロを占めると推計されています。

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、ニボルマブ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。