

2017年12月21日

各位

**ブリistol・マイヤーズ スクイブ社、オブジーボについて、
根治切除後のリンパ節転移を伴う又は転移性悪性黒色腫患者の
術後補助療法として FDA の承認を取得**

(ニュージャージー州プリンストン、2017年12月20日) —ブリistol・マイヤーズ スクイブ社 (NYSE : BMJ/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、根治切除後のリンパ節転移を伴う又は転移性悪性黒色腫患者の術後補助療法として、オブジーボ (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。術後補助療法の目的は、腫瘍およびがんが転移したリンパ節の切除後の再発リスクを軽減することです。第Ⅲ相 **CheckMate -238** 試験において、オブジーボは、実薬対照であるヤーボイ (一般名 : イピリムマブ) と比較して、術後のステージⅢb/c またはⅣの悪性黒色腫患者における無再発生存期間 (RFS) を有意に改善しました。このベネフィットは、**BRAF** 変異陽性および **BRAF** 野生型患者の両方を含む重要なサブグループ全体で示されました。オブジーボは、全生存期間 (OS) のベネフィットが実証された実薬対照との直接比較試験に基づき、悪性黒色腫の術後補助療法として承認された初めての唯一の薬剤です。

現在、ブリistol・マイヤーズ スクイブ社 (BMS) は、オブジーボの単剤療法または他のがん免疫療剤などとの併用療法による 350 以上の臨床試験を遂行しています。BMS は、固形がんから血液悪性腫瘍まで約 50 種類のがん腫に対してオブ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・再発の非小細胞肺癌、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 月に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、食道胃接合部がん、小細胞肺癌、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、オブジーボは、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契約を結んでいます。

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、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2017 年 12 月 20 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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社、オプジーボについて、 根治切除後のリンパ節転移を伴う又は転移性悪性黒色腫患者の 術後補助療法として FDA の承認を取得

- オプジーボは、悪性黒色腫の術後補助療法として承認された初めての唯一の抗 PD-1 免疫チェックポイント阻害薬であり、BRAF 変異陽性および野生型患者の両方を適応としています。
- 第Ⅲ相 CheckMate -238 試験において、オプジーボ 3 mg/kg は、ヤーボイ 10 mg/kg と比較して優れた無再発生存期間を示し、忍容性も良好^{1,2}でした。

(ニュージャージー州プリンストン、2017 年 12 月 20 日) –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、本日、米国食品医薬品局 (FDA) が、根治切除後のリンパ節転移を伴う又は転移性悪性黒色腫患者の術後補助療法として、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¹。術後補助療法の目的は、腫瘍およびがんが転移したリンパ節の切除後の再発リスクを軽減することです。第Ⅲ相 CheckMate -238 試験において、オプジーボは、実薬対照であるヤーボイ (一般名 : イピリムマブ) と比較して、術後のステージⅢb/c またはⅣの悪性黒色腫患者における無再発生存期間 (RFS) を有意に改善しました^{1,2}。このベネフィットは、BRAF 変異陽性および BRAF 野生型患者の両方を含む重要なサブグループ全体で示されました¹。オプジーボは、全生存期間 (OS) のベネフィットが実証された実薬対照との直接比較試験に基づき、悪性黒色腫の術後補助療法として承認された初めての唯一の薬剤です^{1,3}。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社、米国コマーシャル部門責任者の Johanna Mercier は、次のように述べています。「本日の承認は、悪性黒色腫における当社のリーダーシップに基づくものであり、早期介入を通じて疾患の経過を変える可能性のある新たな治療選択肢を医師にもたらします。オプジーボは、がん腫を問わず、術後補助療法として承認された初めての抗 PD-1 免疫チェックポイント阻害薬です。生存ベネフィットが実証され、標準治療として確立されたヤーボイと、オプジーボを比較評価するという決断は、患者さんに対してより効果的な治療法の提供を目指す当社の確固たる取り組みの表れです。」

CheckMate -238 試験において、18 カ月 RFS 率は、オプジーボ群で 66.4% (95% 信頼区間 : 61.8 - 70.6) 、ヤーボイ群で 52.7% (95% 信頼区間 : 47.8 - 57.4) であり、RFS の中央値は両群で未達でした。オプジーボは、ヤーボイと比較して再発リスクを 35% 軽減しました (ハザード比 : 0.65 ; 95% 信頼区間 : 0.53 - 0.80 ; p < 0.0001) ^{1,2}。

オプジーボと関連した「警告および注意」には、次の事象が含まれています : 免疫介在性肺臓炎、免疫介在性大腸炎、免疫介在性肝炎、免疫介在性内分泌障害、免疫介在性腎炎および腎機能障害、免疫介在性皮膚関連副作用、免疫介在性脳炎、その他の免疫介在性副作用、Infusion reaction、胎児毒性。詳細については、ヤーボイの免疫介在性副作用に関する黒枠警告も記載されている「重要な安全性情報」の項目をご参照ください^{1,3}。下記に記載している CA184-029 試験の追加情報もご参照ください。

オプジーボは、2017 年 9 月、根治切除後の高リスク悪性黒色腫患者の術後補助療法として、FDA よりブレイクスルーセラピーに指定されました。現在、ステージⅢの悪性黒色腫患者 10 人のうち、およそ 3 人が術後補助療法を受けています⁴。現在利用可能な治療選択肢を用いた場合にも、ステージⅢb およびⅢc の悪性黒色腫患者の過半数 (Ⅲb の 71%、Ⅲc の 85%) が、5 年以内に再発を経験します⁵。

オプジーボは、この患者集団に対する標準治療薬であるヤーボイと比較して、良好な忍容性を含め優越性を示した初めての抗 PD-1 免疫チェックポイント阻害薬です。全米総合がん情報ネットワーク (National Comprehensive Cancer Network®: NCCN®) は、先般、CheckMate -238 試験のデータ

に基づき、根治切除後のステージⅢb/c 悪性黒色腫、および根治切除後の遠隔転移又は in-transit 転移を伴うステージⅢ悪性黒色腫について、ニボルマブを治療ガイドラインに追記しました⁶。

CheckMate -238 試験において、投与の中止につながる有害事象 (AE) は、オプジーボ群の 9% (452 例中 44 例)、ヤーボイ群の 42% (453 例中 193 例) で報告されました。1 回以上の投与の見送りにつながる副作用は、オプジーボ群の 28% で発現しました。グレード 3~4 の AE は、オプジーボ群の 25% (452 例中 115 例)、ヤーボイ群の 55% (453 例中 250 例) で発現しました。重篤な副作用は、オプジーボ群の 18% で発現しました¹。

ニューヨーク大学ランゴン・ヘルスのローラ・アイザック・パールマターがんセンター副所長であり、ニューヨーク大学医学部内科教授の Jeffrey S. Weber (M.D., Ph.D.) は、次のように述べています。「過去十年間で、がん免疫療法は転移性の悪性黒色腫を含む数多くのがん腫の治療法に変革をもたらしてきました。そして今、私たちは悪性黒色腫の再発を防ぐため、新たな薬剤の使用範囲を拡大させています。悪性黒色腫を手術で切除した場合、その後の補助療法について、医師も患者も同様に頭を悩ませることがあります。その理由は、再発の可能性があるにもかかわらず、術後にはがんを検知することができないためです。この状況に対処するために、イピリムマブよりも毒性の低い、新たな術後補助療法を開発する必要性がありました。優れた有効性を示し、ステージⅢおよびⅣの悪性黒色腫に対する幅広い適用性を持つニボルマブは、根治切除後の悪性黒色腫の再発防止における新たな標準治療となる可能性があります。」

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、悪性黒色腫の術後補助療法に免疫チェックポイント阻害剤を用いることを、ヤーボイにおいて先駆けしました。先般、局所リンパ節への 1 mm を超える病理学的転移を有する皮膚悪性黒色腫のリンパ節全摘出を含む根治切除を受けた患者の術後補助療法の適応について、第Ⅲ相 CA184-029 試験の 5 年生存率データが、ヤーボイの添付文書に追記されました³。同試験では、5 年生存率はヤーボイ群で 65%、プラセボ群で 54% でした (ハザード比 : 0.72 ; 95% 信頼区間 : 0.58 - 0.88 ; p <0.002)^{3,7}。本解析は中央値 5.3 年の追跡期間で行われました⁷。

メラノーマ財団 AIM の共同創業者兼プレジデントである Valerie Guild は、次のように述べています。「悪性黒色腫の再発予防に対して承認された薬剤があるにもかかわらず、ステージⅢの患者さんの 10 人中約 7 人は、術後の治療を受けません。アドボケートである私は、手術で切除しても再びがんになってしまった患者さんの失望や恐怖を、幾度となく目の当たりにしてきました。本日の承認は、悪性黒色腫が再発しないかもしれないという新たな希望を患者さんにもたらししてくれます。」

重要な CheckMate -238 試験について

CheckMate -238 試験は、ステージⅢb/c またはステージⅣの悪性黒色腫の根治切除を受けた患者を対象に、オプジーボとヤーボイを比較評価した、進行中の第Ⅲ相無作為化二重盲検臨床試験です^{1,2}。本試験では、患者 906 例が、オプジーボ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与する群 (453 例)、またはヤーボイ 10 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与し、その後 24 週目から 12 週間間隔で投与する群 (453 例) のいずれかに、1:1 の割合で無作為に割り付けられました¹。投与は、再発もしくは忍容できない毒性が認められるまで、または患者が同意を撤回するまで、最大 1 年間にわたり継続されました。主要評価項目は RFS で、無作為化の時点から最初の再発、新たな原発性悪性黒色腫または死亡の日までと定義されました。本試験は、主要評価項目を達成し、今後、副次評価項目である OS の評価のため継続されます¹。中間解析のデータは、スペイン、マドリードで開催された 2017 年欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 総会において発表され、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌にも同時に掲載されました²。

CheckMate -238 試験：安全性プロファイルの抜粋

オプジーボ群の 2% 以上で頻繁に報告されたグレード 3~4 の副作用は、下痢、リパーゼ増加およびアミラーゼ増加でした。オプジーボ群で多く (20% 以上) 報告された副作用は、疲労、下痢、発疹、筋骨格痛、そう痒症、頭痛、悪心、上気道感染症および腹痛でした。多く報告された免疫介在性副作用は、発疹 (16%)、下痢/大腸炎 (6%) および肝炎 (3%) でした¹。

CA184-029 試験、CA184-029 試験の安全性プロファイルの抜粋、オプジーボおよびヤーボイの適応症および安全性情報について

CA184-029 試験、CA184-029 試験の安全性プロファイルの抜粋、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。

オブジーボの臨床開発プログラム

ブリストル・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相試験を含む全開発段階において、オブ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、オブ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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社：がん免疫の科学とオンコロジー研究の最前線

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、患者さんを全ての活動の中心に据えています。当社は、がん治療の未来に関し、治療困難ながん患者さんの予後を改善する革新的ながん免疫療法（I-O）薬の研究開発に焦点を置いたビジョンを持っています。

当社は、がん免疫の科学をリードしており、研究中の化合物および承認済みの医薬品からなる広範囲に及ぶポートフォリオを有しています。また、臨床開発プログラムにおいては、50以上のがん腫にわたる幅広い患者集団を対象に、様々な免疫系経路を標的とする14種類の分子について臨床研究を進めています。当社は、深い専門知識と革新的な臨床試験デザインにより、複数のがん腫において、I-O/I-O、I-O/化学療法、I-O/分子標的薬およびI-O/放射線療法といった併用療法を進歩させ、治療法の次なる波を一日も早く実現すべく取り組んでいます。また、免疫バイオマーカーの役割に対する理解を深め、患者さんそれぞれの腫瘍が持つ生物学的特性をいかに治療決定の指針として利用することができるかという研究においても、最前線に立ち続けています。

がん免疫療法による治療をより多くの患者さんに提供するためには、社内のイノベーションだけでなく、この領域を率いる専門家との密接な協働が不可欠です。当社は、臨床現場での標準治療を上回る新たな治療選択肢を臨床現場に提供することを共通の目標として、学术界、政府、アドボカシー団体、バイオテクノロジー企業と提携しています。

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。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社に関する詳細については、BMS.com をご覧くださいか、[LinkedIn](#)、[Twitter](#)、[YouTube](#) および [Facebook](#) 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、今後の出来事等によるか否かを問わず、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。

脚注

1. Opdivo Prescribing Information. Opdivo U.S. Product Information. Last updated: December 2017. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.

2. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9; 377(19):1824-1835.
3. Yervoy Prescribing Information. Yervoy U.S. Product Information. Last updated: December 2017 Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
4. Harlan LC, Lynch CF, Ballard-Barbash R, Zeruto C. Trends in the Treatment and Survival for Local and Regional Cutaneous Melanoma in a US Population-Based Study. *Melanoma Res*. 2011 Dec; 21(6):547-54.
5. Romano, E., Scordo, M., Dusza, S., Coit, D. and Chapman, P. Site and Timing of First Relapse in Stage III Melanoma Patients: Implications for Follow-Up Guidelines. *J Clin Oncol*. 2010; 28(18), pp.3042-3047.
6. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. October 11, 2017.
7. Eggermont, A, Chiarion-Sileni V, Grob J, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10; 375:1845-1855.