

2015年8月18日

各位

**米国食品医薬品局 オプジーボ (一般名：ニボルマブ) の未治療の進行期悪性黒色腫を対象とした
生物学的製剤承認一部変更申請の審査完了の目標期日を延期**

(ニュージャージー州プリンストン、2015年8月12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、米国食品医薬品局 (FDA) が、オプジーボの未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした生物学的製剤承認一部変更申請 (sBLA) の審査完了の目標期日を延期したことを発表しました。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、**BRAF** 変異にかかわらず、より広範なデータが審査されるよう、オプジーボの臨床試験プログラムのデータを追加で提出しました。この提出により、審査は大きく見直されることとなり、追加の審査期間が必要となりました。FDAによる新たな審査完了の目標期日は**2015年11月27日**です。

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、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、小細胞肺癌、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



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 8 月 12 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。

米国食品医薬品局 オプジーボ(一般名:ニボルマブ)の未治療の進行期悪性黒色腫を対象とした生物学的製剤承認一部変更申請の審査完了の目標期日を延期

(ニュージャージー州プリンストン、2015年8月12日)ープリストル・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、オプジーボの未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした生物学的製剤承認一部変更申請(sBLA)の審査完了の目標期日を延期したことを発表しました。プリストル・マイヤーズ スクイブ社は、**BRAF** 変異にかかわらず、より広範なデータが審査されるよう、オプジーボの臨床試験プログラムのデータを追加で提出しました。この提出により、審査は大きく見直されることとなり、追加の審査期間が必要となりました。FDAによる新たな審査完了の目標期日は**2015年11月27日**です。

sBLAは2015年4月29日にFDAによって受理され、優先審査の対象に指定されました。また、未治療の**BRAF** 野生型の進行期悪性黒色腫患者に対して、オプジーボと化学療法であるダカルバジン(DTIC)を比較した第Ⅲ相 CheckMate -066試験のデータを含んでいます。プリストル・マイヤーズ スクイブ社は、オプジーボの本 sBLA の審査に協力するために当局と緊密に連携していきます。

オプジーボについて

オプジーボは2つのがん腫で単剤療法として米国食品医薬品局(FDA)より承認されたPD-1免疫チェックポイント阻害薬です。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・再発が認められた進行期肺扁平上皮がん患者の治療の適応がFDAより承認されました。米国では、オプジーボはヤーボイ(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も使用されています。この適応は、奏効率と奏効期間に基づき、迅速審査制度の下で承認されました。この適応の承認の継続条件は、検証試験において臨床の有用性を証明し記載することです。2014年7月4日、小野薬品工業は、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、オプジーボは、世界で初めて規制当局の承認を取得したPD-1免疫チェックポイント阻害薬となりました。プリストル・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。

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

オブジーボ群の 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、オブ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ブ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、オブジーボ群の 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、オブジーボ群の 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、オブジーボ群の 21% (117 例中 24 例) で下痢が報告されました。オブジーボ群の 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、オブ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、オブ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、オブジーボ群の方が化学療法群よりも多く見られ、AST 上昇 (オブジーボ群 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 (オブジーボ群 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 (オブジーボ群 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と闘う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、台湾を除く各国でオブジーボを開発・販売する地域的権利を拡張しました。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・商業化することに合意しました。

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、オプジーボがこのプレスリリースに記載された適応追加で規制当局の承認を受ける保証はできません。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。