

2015年9月28日

各位

**オブジーボ（一般名：ニボルマブ）が、治療歴を有する進行期腎細胞がん患者を
対象とした第Ⅲ相試験において、標準治療に対して優れた全生存期間を示す**

（ニュージャージー州プリンストン、2015年9月25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、血管新生阻害剤による前治療を受けた進行期腎細胞がん（RCC）患者において、オブジーボをエベロリムスと比較評価し、オブジーボが有意な全生存期間の改善を示した第Ⅲ相試験である CheckMate -025 試験の結果を発表しました。臨床試験における全生存期間（OS）の中央値は、エベロリムスの 19.6 カ月に対し、オブジーボは 25 カ月でした。オブジーボの臨床ベネフィットは、PD-L1 の発現レベルにかかわらず認められました。CheckMate -025 試験で明らかになった安全性プロファイルは、これまでに報告されたオブジーボの臨床試験の結果と一貫しています。これらのデータは、9月26日（土）、2015年欧州がん学会（ECC2015）のプレジデンシャル・セッションで中央ヨーロッパ夏時間の午後4時10分～4時20分に発表されました（最新情報抄録番号#3）。

米国では、オブジーボは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の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、尿路上皮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、尿路上皮がん、膠芽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、米国ブリistol・マイヤーズ スクイブ社が 2015 年 9 月 25 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。

オブジーボ(一般名:ニボルマブ)が、治療歴を有する進行期腎細胞がん患者を対象とした第Ⅲ相試験において、標準治療に対して優れた全生存期間を示す

- オブジーボ投与群で 25 カ月の全生存期間中央値が達成され、この患者群における現在の標準治療であるエベロリムスを 5 カ月以上上回りました。
- この解析での安全性および忍容性プロファイルは、これまでに報告されたオブジーボの臨床開発プログラムの結果と一貫しています。
- **CheckMate -025 試験の結果が 2015 年欧州がん学会のプレジデンシャル・セッションで発表され、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。**

(ニュージャージー州プリンストン、2015 年 9 月 25 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、血管新生阻害剤による前治療を受けた進行期腎細胞がん (RCC) 患者において、オブジーボをエベロリムスと比較評価し、オブジーボが有意な全生存期間の改善を示した第Ⅲ相試験である **CheckMate -025 試験の結果を** 発表しました。臨床試験における全生存期間 (OS) の中央値は、エベロリムスの 19.6 カ月に対し、オブジーボは 25 カ月でした。オブジーボの臨床ベネフィットは、PD-L1 の発現レベルにかかわらず認められました。**CheckMate -025 試験で明らかになった安全性プロファイルは、これまでに報告されたオブジーボの臨床試験の結果と一貫しています。**これらのデータは、9 月 26 日 (土)、2015 年欧州がん学会 (ECC2015) のプレジデンシャル・セッションで中央ヨーロッパ夏時間の午後 4 時 10 分~4 時 20 分に発表されます (最新情報抄録番号#3)。この結果は、9 月 25 日の ECC2015 のプレスプログラムで取り上げられました。またニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌 (NEJM) にも掲載され、これはオブジーボにとって 9 本目の掲載となります。

メモリアル・スローン・ケタリングがんセンターの腫瘍内科医であり、NEJM 掲載論文の筆頭執筆者であるロバート・J・モツァ博士 (MD) は、次のように述べています。「進行期腎細胞がんの患者さんは、生存期間、安全性、忍容性を改善する新たな治療法を必要としています。今回の臨床試験は、進行期腎細胞がんにおいて、免疫チェックポイント阻害剤が有効であることが実証された初の第Ⅲ相試験です。この結果から、進行期腎臓がんの治療における現行の標準治療であるエベロリムスと比較して、オブジーボによる治療が全生存期間の著しい改善とより高い奏効率を実現し、意義のある臨床ベネフィットをもたらすことが明らかになりました」。

成人の腎臓がんの中で一般的な型である RCC 患者のうち、約 30%は診断時にすでに転移性または進行期の状態にあります。進行期 RCC に対しては複数の治療法がありますが、現在の二次療法では生存期間が限られ、毒性が非常に強く、忍容性にも制限があり、現行の治療法から得られる無増悪生存期間のベネフィットもそれほど大きくありません。

ブリistol・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・ジョルダーノは次のように述べています。「当社は、全生存期間に関して、現行の標準治療と比較したがん免疫療法薬のオブジーボの可能性を引き続き探っていきます。**CheckMate -025 試験の結果から、前治療後に病勢進行が認められた進行期腎臓がんの患者さんにおいて、オブジーボが標準治療に対して優れた生存期間を示すことがわかりました。**これらのデータは、患者さんに長期的な生存期間をもたらすというがん免疫領域における我々の研究目的を支持するものでもあり、がん免疫療法薬の併用を含めた幅広い RCC 開発プログラムにおいて我々が取っているアプローチに自信を深めさせました」。

CheckMate -025 試験は、独立データモニタリング委員会 (DMC) の評価により、対照群と比較してオプジーボの投与を受けた患者において優れた全生存期間が認められ、臨床試験が主要評価項目を達成したと結論付けられたため、7月に終了しました。オプジーボは、この臨床試験結果および RCC における新たな治療への臨床的ニーズに基づき、米国食品医薬品局 (FDA) より、進行期 RCC に関してブレイクスルーセラピー (画期的治療薬) の指定を受けました。

CheckMate -025 試験について

CheckMate -025 は、血管新生阻害剤での治療歴を有する進行期の腎明細胞がん患者を対象に、オプジーボとエベロリムスを評価する非盲検無作為化第Ⅲ相試験です。臨床試験では、オプジーボを2週間ごとに3mg/kg 静脈内投与する群 (410名) とエベロリムス 10mg 錠を1日1回経口投与する群 (411名) に、患者を無作為に割り付けました。主要評価項目は、全生存期間 (OS) でした。副次的評価項目には奏効率 (ORR)、無増悪生存期間 (PFS)、PD-L1 発現で評価した全生存期間、有害事象 (AEs) の発現率が含まれていました。

CheckMate -025 試験は、治療歴を有する進行期 RCC 患者において、標準治療に対して優れた生存期間を示した最初で唯一の第Ⅲ相試験です。本試験における全生存期間中央値は、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])、全生存期間に対する効果は、すべての PD-L1 発現レベルで同等でした。

オプジーボ群では、全生存期間の改善に加え、奏効率も改善し (オプジーボ群 25%、エベロリムス群 5%、p<0.0001)、4人に1人の患者で奏効が認められました。14カ月間の最低追跡調査期間で、治療を継続している患者の割合は、オプジーボ群で17%、エベロリムス群で7%でした。

CheckMate -025 試験におけるオプジーボの安全性プロファイルは、過去の臨床試験と一貫しており、エベロリムスよりも優れていました。グレード3~4の薬剤関連有害事象は、オプジーボ群 (19%) の方がエベロリムス群 (37%) よりも少なく、全グレードの薬剤関連有害事象の発現率は、オプジーボ群で79%、エベロリムス群で88%でした。最も多く見られた薬剤関連有害事象は、オプジーボ群では疲労 (33%)、そう痒症 (14%) と吐き気 (14%)、エベロリムス群では疲労 (34%) と口内炎 (30%) でした。

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10万人以上が死亡しています。腎明細胞がんは RCC の中で最も多い型で常に 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、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。

オプジーボについて

ブリストル・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。オプジーボは単剤として米国食品医薬品局 (FDA) より2つのがん腫で承認を受けた PD-1 免疫チェックポイント阻害薬です。

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、日本でオプジーボ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、オプジーボ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、オプジーボはヤーボイ (イピリムマブ) での治療後、かつ、BRAF V600 変異陽性の場合、BRAF 阻害薬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、FDA からオプジーボとしての最初の承認を受けました。この適応は、奏効率と奏効期間に基づき、迅速審査にて承認されました。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。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、オプジーボはFDAから追加適応の承認を受けました。2015年7月20日、欧州委員会は、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、Nivolumab BMSを承認しました。

オプジーボの重要な安全性情報

※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3mg/kgおよび10mg/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、がん免疫学の科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、オプジーボが本リリースに書かれた適応追加について当局から承認を受ける保証はありません。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 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。