

2015年1月15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）の肺扁平上皮がんに対するドセタキセルを対照薬とした2次治療の第Ⅲ相臨床試験（Checkmate-017試験）を早期に終了

オプジーボは本第Ⅲ相臨床試験で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1月11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：ランベルト・アンドレオッティ）は、本日、治療歴を有する進行期の肺扁平上皮がんに対する、ドセタキセルを対照薬として評価する非盲検無作為化第Ⅲ相臨床試験を早期に終了したことを発表しました。これは、独立データモニタリング委員会（DMC）による評価で、オプジーボ投与群が対照群に対して優れた全生存期間を示し主要評価項目を達成したと結論付けられたためです。ブリistol・マイヤーズ スクイブ社はPD-1免疫チェックポイント阻害薬が肺がんに対して生存期間の有意性を初めて示したこれらのデータを保健当局と共有します。

オプジーボは、2005年5月に小野薬品工業株式会社（以下、小野薬品）と米国メダレックス社が締結した共同研究契約に基づき創製されたヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体です。その後、メダレックス社は、2009年にブリistol・マイヤーズ スクイブ社に買収された際に、この抗PD-1抗体の北米における開発・商業化権をブリistol・マイヤーズ スクイブ社に供与していました。そして、2011年9月に小野薬品とブリistol・マイヤーズ スクイブ社が締結したライセンス契約では、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、独占的に開発および商業化する権利をブリistol・マイヤーズ スクイブ社に供与しました。さらに、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®（一般名：イピリムマブ）での治療後、かつ、BRAF V600変異陽性の場合には、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ました。また、海外においては、現在ブリistol・マイヤーズ スクイブ社が非小細胞肺癌（NSCLC）、腎細胞がん、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、腎細胞がん、NSCLC、頭頸部がん、胃がん、食道がんを対象とした臨床試験を実施中です。

次頁以降にブリistol・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1月11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。

オプジーボ（一般名：ニボルマブ）の肺扁平上皮がんに対する
ドセタキセルを対照薬とした2次治療の第Ⅲ相臨床試験（Checkmate-017 試験）を早期に終了

オプジーボは本第Ⅲ相臨床試験で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1月11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 : ランベルト・アンドレオッティ) は、本日、治療歴を有する進行期の肺扁平上皮がんに対する、ドセタキセルを対照薬として評価する非盲検無作為化第Ⅲ相臨床試験を早期に終了したことを発表しました。これは、独立データモニタリング委員会 (DMC) による評価で、オプジーボ投与群が対照群に対して優れた全生存期間を示し主要評価項目を達成したと結論付けられたためです。プリストル・マイヤーズ スクイブ社は PD-1 免疫チェックポイント阻害薬が肺がんに対して生存期間の有意性を初めて示したこれらのデータを保健当局と共有します。

Checkmate-017 試験の治験担当医師に対して、対照群部分の試験終了の決定が通知されました。プリストル・マイヤーズ スクイブ社は、患者さんにオプジーボへのアクセスを提供し、長期生存という特徴を確認するというコミットメントの一環として、非盲検継続投与期において、適格な患者さんには、オプジーボでの治療を継続または開始する機会が与えられるという情報が確実に伝えられるように取り組んでいます。Checkmate-017 試験の最終的なデータのすべての評価を完了し、将来的な結果の公表に向けて治験担当医師と共に進めていきます。

本試験について

Checkmate-017 試験は、治療歴を有する進行期の肺扁平上皮がんに対する、ドセタキセルを対照薬として評価する非盲検無作為化第Ⅲ相臨床試験です。試験では、272名の患者さんが、オプジーボを3 mg/kg を2週間に1回静脈内投与する群、またはドセタキセル 75 mg/m² を3週間に1回静脈内投与する群のいずれかに無作為化され割り付けられました。主要評価項目は全生存期間であり、副次的評価項目には客観的奏効率や無増悪生存期間が含まれています。

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) とがんの種類によって異なります。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。過去の治療成績から、3次治療を受ける肺扁平上皮がん患者さんの1年生存率は、約5.5~18%と予測されています。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の腫瘍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を闘う機序を主とした薬剤による腫瘍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、さまざまな相補的経路を標的とした腫瘍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、腫瘍免疫学の発展に尽力しています。

オブジーボについて

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、世界中の 7,000 人以上の患者さんを対象とし、オブ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。

米国においては、オブジーボは 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患者の治療薬として承認されています。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。

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、[米国におけるオブジーボの処方情報の全文](#)をご覧ください。

免疫介在性肺臓炎

- オブ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炎が報告されました。固形がんを有する被験者 574 例において、致命的な免疫介在性肺臓炎は、オブジーボ群の 0.9% (574 例中 5 例) で報告されました。試験 1 では、報告されませんでした。試験 1 では、間質性肺炎を含む肺臓炎がオブジーボ群の 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、オブジーボ群の 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。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。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。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の免疫介在性尿細管間質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。投与前、および投与期間中は定期的に、血中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の血中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の血中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、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。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医学的管理を開始してください。

その他の免疫介在性副作用

- 試験1では、臨床的に重大な免疫介在性副作用（膵臓炎、ぶどう膜炎、脱髄、自己免疫性神経障害、副腎機能障害、顔面および外転神経不全麻痺）がオプジーボ群の1%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か月間は、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

- 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**の薬物副作用は、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、全身健康状態低下、AST上昇、リパーゼ上昇でした。

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、発疹（**21%**）でした。

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。

小野薬品工業は、2014年7月に根治切除不能な悪性黒色腫の治療薬として日本において製造販売承認を取得し、これにより、オブ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剤となりました。

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、重篤な疾患を持つ患者を治療するための革新的な医薬品を発見、開発し、提供することを使命とする世界的な製薬企業です。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、オブジーボが米国で規制当局の承認を受ける、また承認を受けたとしても商業的に確実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2013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。