

2018年1月25日

各位

**オブジーボとヤーボイの併用療法が、
治療歴を有する dMMR または MSI-H の転移性大腸がん患者において臨床的有効性を示す**

(ニュージャージー州プリンストン、2018年1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、第II相 CheckMate -142 試験から、DNA ミスマッチ修復機構欠損 (dMMR) または高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) の転移性大腸がん患者を対象にオブジーボ (一般名: ニボルマブ) とヤーボイ (一般名: イピリムマブ) の併用療法を評価したコホートの新たなデータを発表しました。中央値 13.4 カ月の追跡調査において、主要評価項目である治験担当医師の評価による奏効率 (ORR) は、55% (95% 信頼区間: 45.2 - 63.8) でした。奏効は持続的であり、データカットオフ時点で奏効期間の中央値は未達、奏効が得られた患者の 94% で奏効が持続中でした。1 年生存率は 85% (95% 信頼区間: 77.0 - 90.2)、全生存期間 (OS) の中央値は未達でした。グレード 3~4 の治療に関連する有害事象が、オブジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者の 32% で発現しました。患者は、病勢進行、死亡または忍容できない毒性が認められるまで、併用療法として、オブジーボ (3 mg/kg) およびヤーボイ (1 mg/kg) を 3 週間間隔で 4 回投与され、その後オブジーボ (3 mg/kg) を 2 週間間隔で投与されました。

現在、ブリストル・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、悪性胸膜中皮腫、悪性黒色腫の術後補助療法などについても承認申請しており、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、卵巣がん、胆道がんなどを対象とした臨床試験も実施中です。現在、オブジーボは、日本、韓国、台湾、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ストル・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istol・マイヤーズ スクイブ社が 2018 年 1 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。

オブジーボとヤーボイの併用療法が、
治療歴を有する dMMR または MSI-H の転移性大腸がん患者において臨床的有効性を示す

- オブジーボとヤーボイの併用療法で、治験担当医師の評価による奏効率は 55%でした。
- 奏効期間の中央値は未達であり、データカットオフ時点で奏効が得られた患者の 94%で奏効が持続中でした。
- 1 年生存率は 85%と有望であり、全生存期間の中央値は未達でした。

(ニュージャージー州プリンストン、2018 年 1 月 20 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、第 II 相 CheckMate -142 試験から、DNA ミスマッチ修復機構欠損 (dMMR) または高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) の転移性大腸がん患者を対象にオブジーボ (一般名 : ニボルマブ) とヤーボイ (一般名 : イピリムマブ) の併用療法を評価したコホートの新たなデータを発表しました。中央値 13.4 カ月の追跡調査において、主要評価項目である治験担当医師の評価による奏効率 (ORR) は、55% (95% 信頼区間 : 45.2 - 63.8) でした。奏効は持続的であり、データカットオフ時点で奏効期間の中央値は未達、奏効が得られた患者の 94%で奏効が持続中でした。1 年生存率は 85% (95% 信頼区間 : 77.0 - 90.2) 、全生存期間 (OS) の中央値は未達でした。グレード 3~4 の治療に関連する有害事象が、オブジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者の 32%で発現しました。患者は、病勢進行、死亡または忍容できない毒性が認められるまで、併用療法として、オブジーボ (3 mg/kg) およびヤーボイ (1 mg/kg) を 3 週間間隔で 4 回投与され、その後オブジーボ (3 mg/kg) を 2 週間間隔で投与されました。

CheckMate -142 試験のこれらのデータは、カリフォルニア州サンフランシスコで開催中の 2018 年消化器がんシンポジウムにおいて、本日、口頭発表され (抄録番号#553) 、ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー誌にも同時に掲載されます。

パリ公立病院連合サントアントワヌ病院、腫瘍内科部門長の Thierry André (M.D.) は、次のように述べています。「これらの結果は、オブジーボとヤーボイの併用療法が、dMMR または MSI-H の転移性大腸がん患者さんに持続的な臨床ベネフィットをもたらすことを示しています。オブジーボとヤーボイの併用療法により、これらの特異的で明確なバイオマーカーを有する患者さんにとって、重要な進展がもたらされる可能性があります。従来、これらの患者さんの予後は、正常なミスマッチ修復機構またはマイクロサテライト安定性の腫瘍を有する転移性大腸がん患者さんに比べて不良となっています。」

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社、消化器がん領域開発責任者の Ian M. Waxman (M.D.) は、次のように述べています。「オブジーボとヤーボイの併用療法は、広範ながん腫で有効性を示しています。この併用療法の補完的効果により、dMMR または MSI-H の転移性大腸がん患者さんにおける抗腫瘍活性が高まる可能性が示され、大変勇気付けられています。当社は、がん免疫療法による併用療法のベネフィットに対する理解をますます深めており、大腸がん患者さんにおける当社の免疫療法薬の可能性の評価をさらに進めていきたいと考えています。」

CheckMate -142 試験について

CheckMate -142 試験は、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) および非 MSI-H の再発または転移性大腸がん患者を対象に、オブジーボ単剤療法およびオブジーボと他剤の併用療法を評価した、国際共同第 II 相複数コホート非盲検非対照臨床試験です。主要評価項目は、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン (RECIST 1.1) の基準に基づく治験担当医師の評価による奏効率 (ORR) です。その他の主な評価項目には、奏効期間 (DOR) 、全生存期間 (OS) 、無増悪生存

期間（PFS）、病勢コントロール率（DCR）、盲検化された独立中央評価委員会（BICR）の評価による ORR、患者報告アウトカムおよび安全性が含まれました。

オブジーボとヤーボイの併用療法コホートには、患者 119 例が含まれ、中央値 13.4 カ月にわたり追跡調査されました。データカットオフ時点（2017 年 7 月）において、PFS の中央値は未達、12 カ月 PFS 率は 71%（95% 信頼区間：61.4 - 78.7）、12 週間以上持続した DCR は 80%でした。治験担当医師の評価による奏効は、腫瘍の BRAF または KRAS 変異、PD-L1 発現、リンチ症候群の病歴にかかわらず示されました。統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が、症状、機能面、生活の質を含む主な患者報告アウトカムで示されました。グレードを問わない治療に関連する有害事象（TRAE）が、患者の 73%で発現し、多く発現したのは、下痢（22%）、疲労（18%）、そう痒症（17%）でした。免疫学的病因により発現した可能性のある特定の TRAE は、大半（範囲：71%-96%）の患者で回復しましたが、内分泌性の TRAE では、回復した患者は 40%でした。新たな安全性シグナルまたは治療に関連する死亡は報告されませんでした。治験薬に関連する有害事象により、患者の 13%で投与が中止されました。これらの患者において、ORR は 63%であり、患者集団全体の ORR と一貫していました。

大腸がんおよび dMMR または MSI-H の大腸がんについて

大腸がん（CRC）は、身体の消化器系の一部である結腸または直腸に発生するがんです。CRC は 3 番目に多いがん腫であり、全世界で 140 万人が罹患し、がんによる死亡原因の第 4 位となっています。米国において、CRC は男女を合わせたがんによる死亡原因の第 2 位を占め、年間 135,000 人以上が新たに診断されると推定されています。

DNA ミスマッチ修復機構欠損（dMMR）は、DNA 複製時のミスマッチエラーを修復するプロテインが欠損または機能していない場合に生じ、CRC を含む特定のがん腫において、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）の腫瘍が発生する原因となります。CRC 患者の約 15%、転移性 CRC 患者の 5%において、dMMR または MSI-H のバイオマーカーが認められます。dMMR または MSI-H の転移性 CRC 患者は、従来の化学療法でベネフィットを得られない場合が多く、一般的に予後不良です。dMMR または MSI-H の状態を確認するため、全ての CRC 患者に対して検査が行われる必要があります。

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、学術界、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。

オブジーボについて

オブジーボは、身体の免疫系を利用して抗腫瘍免疫応答を再活性化する PD-1 免疫チェックポイント阻害薬です。がんを攻撃するために身体の免疫系を利用するオブジーボは、複数のがん腫において重要な治療選択肢となっています。

業界をリードするオブジーボのグローバル開発プログラムは、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の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相試験を含む全段階において広範な臨床試験が実施されています。今日に至るまで、オブジーボの臨床試験プログラムには、25,000 人以上の患者さんが参加しています。オブジーボの臨床試験は、治療にお

けるバイオマーカーの役割を理解すること、特に、PD-L1の発現によりオプジーボが患者さんにどのような利益をもたらすかを理解することに役立っています。

オプジーボは、2014年7月に承認を取得した世界初のPD-1免疫チェックポイント阻害薬となり、現在、米国、欧州および日本を含む60カ国以上で承認されています。2015年10月、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、オプジーボとヤーボイの併用療法において転移性悪性黒色腫の適応でがん免疫療法薬の組み合わせとして初めて承認を取得し、現在、米国と欧州を含む50カ国以上で承認されています。

オプジーボの適応症および安全性情報について

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。

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。また、[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。特に、オプジーボとヤーボイの併用療法が追加適応の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。