

2015年7月22日

各位

オブジーボ（一般名：ニボルマブ）の腎細胞がんを対象とする  
重要な第Ⅲ相試験であるCheckMate -025試験（国際共同試験）を早期に終了

（ニュージャージー州プリンストン、2015年7月20日）ー Bristol・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、治療歴を有する進行期または転移性の腎細胞がん（RCC）患者を対象に、オブジーボ（一般名：ニボルマブ）とエベロリムスを評価する非盲検無作為化第Ⅲ相試験について、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ブ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、その臨床試験が評価項目を達成したと結論付けられたため、早期に終了したことを発表しました。Bristol・マイヤーズ スクイブ社は保健当局とこれらのデータを速やかに共有します。

なお、この CheckMate-025 試験は日本を含む国際共同試験です。

2011年9月に小野薬品と Bristol・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、オブジーボを独占的に開発および商業化する権利を Bristol・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、オブ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承認されました。また、海外においては、現在 Bristol・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、小細胞肺がん、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、非小細胞肺がん、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 Bristol・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、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2015 年 7 月 20 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。

## オブジーボ（一般名：ニボルマブ）の腎細胞がんを対象とする 重要な第Ⅲ相試験である CheckMate -025 試験を早期に終了

オブジーボは治療歴を有する進行期または転移性の腎細胞がん患者において  
エベロリムス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 7 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、治療歴を有する進行期または転移性の腎細胞がん (RCC) 患者を対象に、オブジーボ（一般名：ニボルマブ）とエベロリムスを評価する非盲検無作為化第Ⅲ相試験について、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ブ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、臨床試験が評価項目を達成したと結論付けられたため、早期に終了したことを発表しました。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は保健当局とこれらのデータを速やかに共有します。

ブリストル・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。「CheckMate -025 試験の結果により、がん免疫療法薬で、現在治療の選択肢が限られている進行期の腎細胞がん患者群において全生存期間の優越性が初めて示されたこととなります。オブジーボの臨床開発プログラムを通して、全生存期間と安全性プロファイルを改善することにより、進行期 RCC 患者さんの治療への期待を革新することを目指しています」。

CheckMate -025 試験の治験担当医師に対して対照群部分の臨床試験終了が通知されました。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、患者さんにオブ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、オブ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取り組んでいます。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、Checkmate -025 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作業を進めていきます。

### CheckMate -025 試験について

CheckMate -025 試験は治療歴を有する進行期または転移性の腎明細胞がん患者を対象に、オブ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、病勢進行または忍容不能な毒性が認められるまで、ニボルマブを 2 週間毎に 3mg/kg 静脈投与する群とエベロリムス 10mg 錠を毎日経口投与する群に 821 名の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です。副次的評価項目には奏効率と無増悪生存期間が含まれていました。

### 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、転移性または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。

## ブリistol・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istol・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の闘争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istol・マイヤーズ スクイブ社は、がん治療における、種々の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istol・マイヤーズ スクイブ社は、がん患者さんの生存への期待やがんとの共存方法を変革するために、がん免疫学の発展に尽力しています。

## オブジーボについて

オブジーボは二つのがん腫で単剤療法として米国食品医薬品局（FDA）から承認を取得した PD-1 免疫チェックポイント阻害剤です。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、オブジーボは FDA から承認を受けました。

米国では、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の承認も受けました。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の有用性を証明し記載することです。オブジーボは、小野薬品工業が、2014年7月4日に世界で初めて、根治切除不能な悪性黒色腫患者の治療薬として日本で製造販売承認を取得した 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 スクイブ社は、世界中の 8,000 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。

## 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添付文書](#)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、オブジーボ群の 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。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、咯血、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ァーマ製薬企業です。詳細については、[www.bms.com](http://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、オプジーボが当局からRCCの効能追加について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。