

2015年4月21日

各位

**ブリストル・マイヤーズ スクイブ社、オプジーボの非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした
大規模な第Ⅲ相試験（CheckMate -057）を早期に終了**

オプジーボは治療歴を有する進行期非扁平上皮非小細胞肺癌において
ドセタキセルより優れた全生存期間を示した

（ニュージャージー州プリンストン、2015年4月17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：ランベルト・アンドレオッティ）は、治療歴を有する進行期非扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）に対して、オプジーボ（一般名：ニボルマブ）とドセタキセルを比較する第Ⅲ相非盲検無作為化試験について、独立データモニタリング委員会（DMC）が、対照群に対してオプジーボ投与群が優れた全生存期間を示し評価項目を達成したと結論付けたため、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。

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。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、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・再発が認められた進行期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。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、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、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

本資料は、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が2015年4月17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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社、オプジーボの非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした大規模な第Ⅲ相試験 (CheckMate -057) を早期に終了

オプジーボは治療歴を有する非扁平上皮非小細胞肺癌においてドセタキセルより優れた全生存期間を示した

(ニュージャージー州プリンストン、2015年4月17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 : 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非扁平上皮非小細胞肺癌に対して、オプジーボ (一般名 : ニボルマブ) とドセタキセルを比較する第Ⅲ相非盲検無作為化試験について、独立データモニタリング委員会 (DMC) が、対照群に対してオプジーボ投与群が優れた全生存期間を示し評価項目を達成したと結論付けたため、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・ジョルダナーノは次のように述べています。「CheckMate -057試験の結果は、オプジーボが肺癌において優れた全生存期間を示した二回目の結果となります。オプジーボの臨床開発プログラムを通して、私たちはどの治療段階、どの進行度においても、広範囲の患者さんに長期生存の可能性をもたらすよう努めます。」

CheckMate -057 試験の治験担当医師に対して対照群部分の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-057 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。

CheckMate -057 試験について

CheckMate -057 試験は、治療歴を有する進行または再発の非扁平上皮非小細胞肺癌に対して、オプジーボとドセタキセルを比較する第Ⅲ相非盲検無作為化試験です。その臨床試験はニボルマブを2週間毎に3mg/kg 静脈投与する群とドセタキセルを3週間毎に75mg/m² 静脈投与する群に582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。副次的評価項目は奏効率と無増悪生存期間です。

肺癌について

肺癌は、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。非小細胞肺癌 (NSCLC) は肺癌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。

ブリistol・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istol・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istol・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、腫瘍免疫学の科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5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、オブジーボは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、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的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、日本でオブジーボの製造販売承認を取得したことを発表し、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薬となりました。ブリistol・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。

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3では、報告されませんでした。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3では、甲状腺機能低下症は、オプジーボ群の4.3%（117例中5例）で報告されました。甲状腺機能亢進症は、オプジーボ群の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

臨床的に重大な免疫介在性副作用として、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、運動障害、血管炎がオプジーボ群の2%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

オプ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。オプジーボは、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 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、そして痛みでした。

一般的な副作用

試験 3 で、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、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、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、オブジーボが進行期非扁平上皮非小細胞肺がんの追加適応で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 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。