

2015年9月30日

各位

オプジーボ（一般名：ニボルマブ）、治療歴を有する非扁平上皮非小細胞肺癌患者に対する
CheckMate -057 試験で長期的な生存期間の改善を示す

（ニュージャージー州プリンストン、2015年9月27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、治療歴を有する進行期非扁平上皮非小細胞肺癌患者において、オプジーボ（292名）をドセタキセル（290名）と比較評価した第Ⅲ相非盲検無作為化試験である CheckMate -057 試験の長期（18カ月）生存データを発表しました。患者を最低 17.1 カ月間追跡した結果、18 カ月時点で生存している患者の割合は、ドセタキセル群の 23%に対してオプジーボ群は 39%（95%信頼区間：34-45）と推定され、本試験の主要評価項目である全生存期間に関してオプジーボの優越性が引き続き認められました。死亡リスクについても、ハザード比が 0.72（95%信頼区間：0.60-0.88）となり、オプジーボが 28%、死亡リスクを引き続き低減したことが示されました。本試験において、グレード 3～4 の副作用が報告された患者の割合は、ドセタキセル群の 54%に対してオプジーボ群は 10%でした。これらのデータは、9月28日（月）に、2015年欧州がん学会（ECC2015）において発表され（抄録番号#3010）、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌（NEJM）に掲載されました。

米国では、オプジーボは 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



本資料は、米国プリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2015 年 9 月 27 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）、治療歴を有する非扁平上皮非小細胞肺癌ん患者に対する CheckMate -057 試験で長期的な生存期間の改善を示す

- オプジーボは、非扁平上皮非小細胞肺癌んにおいてドセタキセルより優れた全生存期間を示した最初にして唯一の PD-1 阻害薬で、18 カ月の生存率は 39%でした。
- CheckMate -057 試験の長期データでは、オプジーボのベネフィットは患者全体で認められましたが、PD-L1 発現患者でより顕著に現れました。
- オプジーボの安全性および忍容性プロファイルは、ドセタキセルと比較して好ましく、オプジーボのこれまでの臨床試験と一貫していました。
- CheckMate -057 試験の結果は、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌に同時に掲載されました。

(ニュージャージー州プリンストン、2015 年 9 月 27 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：ジョバンニ・カフォリオ) は、本日、治療歴を有する進行期非扁平上皮非小細胞肺癌ん患者において、オプジーボ (292 名) をドセタキセル (290 名) と比較評価した第Ⅲ相非盲検無作為化試験である CheckMate -057 試験の長期 (18 カ月) 生存データを発表しました。患者を最低 17.1 カ月間追跡した結果、18 カ月時点で生存している患者の割合は、ドセタキセル群の 23%に対してオプジーボ群は 39% (95%信頼区間：34-45) と推定され、本試験の主要評価項目である全生存期間に関してオプジーボの優越性が引き続き認められました。死亡リスクについても、ハザード比が 0.72 (95%信頼区間：0.60-0.88) となり、オプジーボが 28%、死亡リスクを引き続き低減したことが示されました。本試験において、グレード 3~4 の副作用が報告された患者の割合は、ドセタキセル群の 54%に対してオプジーボ群は 10%でした。これらのデータは、9 月 28 日 (月) に、2015 年欧州がん学会 (ECC2015) において発表され (抄録番号#3010)、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌 (NEJM) に掲載されます。

バンダービルト・イングラムがんセンターのレオラ・ホーン医師は次のように述べています。「進行期非扁平上皮非小細胞肺癌んにおいてニボルマブで得られたこのような長期的な生存結果は、肺癌ん治療におけるこのがん免疫療法薬の潜在的可能性を浮き彫りにしています。今回、CheckMate -057 試験による重要な知見がさらに拡充され、治療の難しいこの病気でオプジーボが持続的な生存ベネフィットをもたらすことが示されました。これは腫瘍内科医たち、そして何よりも患者さんたちをこの上なく勇気づけるものです」。

CheckMate -057 試験の結果は、治療歴を有する非扁平上皮非小細胞肺癌ん患者において、PD-1 阻害薬がドセタキセルを上回る全生存期間を実現した初の試験として、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の第 51 回年次総会で最初に報告されました。本試験のデータは、オプジーボの適応症を、治療歴を有する非扁平上皮非小細胞肺癌ん患者に拡大する申請の審査資料として米国食品医薬品局 (FDA) および欧州医薬品庁に受理されています。また、この申請は米国で優先審査の対象に指定されており、さらに、オプジーボはこの適応症に関してブレイクスルーセラピー (画期的治療薬) の指定を受けています。

プリストル・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。「当社のがん免疫療法へのアプローチの核をなしているのは、すべてのがん患者さんについて生存の見込みを根本的に変えることを目指す、たゆみない取り組みです。現在、当社は、進行期の肺癌んをどのように治療できるかについて、PD-L1 発現の役割を解明することから、この疾患の患者さんに強く持続的な奏効をもたらす臨床的有効性を示すことに至るまで探究を進めています。CheckMate -057 試験の 18 カ月間のデータは、PD-L1 発現レベルの違いを

越えて、ドセタキセルと比較してオブジーボにより持続的な全生存期間の改善が得られるとともに、重篤な有害事象の発現率が低いことを示しており、オブジーボの潜在的 가능성을強く裏付けています」。

CheckMate -057 試験について

CheckMate -057 試験は、プラチナ製剤を含む化学療法の前治療中または前治療後に病勢進行がみられた進行期非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とする、第Ⅲ相非盲検無作為化試験です。この臨床試験では、PD-L1 発現の有無にかかわらず患者を組み入れました。副次評価項目は、奏効率(ORR)と無増悪生存期間(PFS)でした。臨床試験に登録された患者は、オブジーボ 3mg/kg を 2 週間に 1 回、または標準治療であるドセタキセル 75 mg/m² を 3 週間に 1 回、投与されました。本試験では、オブジーボ群に全生存を改善するベネフィットがみられ、患者を最低 17.1 カ月追跡した結果、1 年後に生存している患者の割合はドセタキセル群の 39%に対して 51%、18 カ月後の割合はドセタキセル群の 23%に対して 39% (95%信頼区間：34~45) と推定されました。

CheckMate -057 試験では、腫瘍の PD-L1 発現状況別にオブジーボの有効性も評価しました。無作為割り付けを行った患者のうち、78% (582 名中 455 名) で PD-L1 発現状況の評価可能な腫瘍サンプルが得られ、PD-L1 発現腫瘍の割合は群間でバランスが取れていました。事前に定義された 1%、5%および 10%のいずれの発現レベルを用いても、PD-L1 発現状況はオブジーボのベネフィットを予測しうるものでした。PD-L1 非発現者では、全生存期間はオブジーボ群とドセタキセル群で同程度であり、奏効持続期間はドセタキセル群よりオブジーボ群で長くなりました。

さらに、18 カ月目において確認された奏効率 (ORR) は、ドセタキセル群 (12%) よりオブジーボ群 (19%) で有意に高くなりました。オブジーボ群の奏効期間中央値は 17.2 カ月、ドセタキセル群の奏効期間中央値は 5.6 カ月でした。1 年無増悪生存 (PFS) 率はオブジーボ群で 19% (95%信頼区間：14~23)、ドセタキセル群で 8% (95%信頼区間：5~12)、PFS 中央値はオブジーボ群で 2.3 カ月 (95%信頼区間：2.2~3.3)、ドセタキセル群で 4.2 カ月 (95%信頼区間：3.5~4.9) でした。

CheckMate -057 試験におけるオブジーボの安全性プロファイルは、これまでに報告された臨床試験と一貫しており、PD-L1 発現者と非発現者で同様でした。血液毒性と非血液毒性の両方を含めてみた場合、オブジーボ群は副作用の重症率と発現頻度 (全グレード：69%、グレード 3~4：10%) が、ドセタキセル群 (全グレード：88%、グレード 3~4：54%) より低くなりました。また、重篤な副作用が報告された割合はドセタキセル群 (全グレード：20%、グレード 3~4：18%) よりオブジーボ群 (全グレード：7%、グレード 3~4：5%) で低く、副作用により治療を中止した割合もドセタキセル群 (15%) よりオブジーボ群 (5%) で低くなりました。

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。肺がんによる死亡者数は世界で、大腸がん、乳がん、前立腺がんを合わせた死亡者数を上回っています。非小細胞肺癌 (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。

オブジーボについて

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。

オブ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、日本でオブ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、オブ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の治療薬として、米国食品医薬

品局（FDA）からオプジーボとしての最初の承認を受けました。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。

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、致死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、致死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（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、咯血、そして疼痛でした。

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、オプジーボが肺がんで追加適応の承認を受ける保証はできません。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。