

2015年6月2日

各位

オブジーボが、治療歴を有する肺扁平上皮がんの第Ⅲ相臨床試験において 標準治療（ドセタキセル）と比較して生存期間の改善を示した

（ニュージャージー州プリンストン、2015年5月31日）—ブリストル・マイヤーズスクイブ社（NYSE：BMY）は、治療歴を有する進行期の肺扁平上皮がんに対して、オブジーボ群 135名とドセタキセル群 137名を比較する非盲検無作為化第Ⅲ相臨床試験である CheckMate -017 試験の結果を発表しました。1年時点での生存率はオブジーボが 42%、ドセタキセルが 24%、全生存期間中央値はそれぞれ 9.2カ月と 6カ月でした。この試験では、オブジーボにより死亡リスクが 41%低減しました（ハザード比 0.59 [95%信頼区間：0.44-0.79、p=0.00025]）。CheckMate -017 試験におけるオブジーボの安全性プロファイルは、これまでの試験結果と一致しており、ドセタキセルより好ましい結果となりました。

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、オブ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。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、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。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 5 月 31 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。

オプジーボが、治療歴を有する肺扁平上皮がんの第Ⅲ相臨床試験において 標準治療（ドセタキセル）と比較して生存期間の改善を示した

- オプジーボは、ここ 10 年以上で、肺扁平上皮がんにおいて生存期間の改善を示した初めての治療薬です。
- CheckMate -017 試験で、オプジーボの 1 年生存率が 42%となり、ドセタキセルの 24%と比較して優位性を示しました。
- オプジーボは、PD-L1 発現の有無にかかわらず、標準治療に対し、奏効率や無増悪生存期間を含めた全ての評価項目で明らかな優位性を示しました。
- 本試験結果は、本日、米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology）の年次総会で発表され、The New England Journal of Medicine 誌に掲載されました。

（ニュージャージー州プリンストン、2015 年 5 月 31 日）ープリストル・マイヤーズ スクイブ社（NYSE : BMY）は、本日、治療歴を有する進行期の肺扁平上皮がんに対して、オプジーボ群 135 名とドセタキセル群 137 名を比較する非盲検無作為化第Ⅲ相臨床試験である CheckMate -017 試験の結果を発表しました。1 年時点での生存率はオプジーボが 42%、ドセタキセルが 24%、全生存期間中央値はそれぞれ 9.2 カ月と 6 カ月でした。この試験では、オプジーボにより死亡リスクが 41%低減しました（ハザード比 0.59 [95%信頼区間 : 0.44-0.79、 $p=0.00025$]）。CheckMate -017 試験におけるオプジーボの安全性プロファイルは、これまでの試験結果と一致しており、ドセタキセルより好ましい結果となりました。

CheckMate -017 試験の結果は、本日、The New England Journal of Medicine 誌に掲載され、抄録が米国臨床腫瘍学会の第 51 回年次総会で口頭発表されました（抄録番号 #8009）。

サラ・キャノン研究所（Sarah Cannon Research Institute）のデビッド・スピーゲル医学博士は次のように述べています。「これまで肺がん患者さんの治療選択肢は限られていました。本日発表されたオプジーボのデータは、肺扁平上皮がんの治療においてここ 10 年以上で初めての大きな前進を患者さんに提供するものです。この試験では、標準治療である化学療法と比較してオプジーボが全生存期間および奏効率において優れていることが示されただけでなく、これらの改善が長期に渡り持続しました。また、この試験で、肺扁平上皮がんには、全ての PD-L1 発現レベルで同様の効果が得られるという独特な生物学的特性があることも示されました」。

オプジーボは、奏効率や無増悪生存期間を含めた全ての副次的評価項目において、一貫してドセタキセルよりも統計的に有意な優越性を示しました。本試験の結果として、1 年時点で、無増悪生存率がオプジーボで 21%、ドセタキセルで 6.4%と、改善することが示されました。無増悪生存期間中央値は、オプジーボで 3.5 カ月、ドセタキセルで 2.8 カ月、ハザード比は 0.62（95%信頼区間 : 0.47-0.81、 $p=0.0004$ ）でした。また、奏効率はオプジーボがドセタキセルよりも明らかに高い結果となりました（オプジーボで 20%、ドセタキセルで 8.8%）。11 カ月以上の追跡期間においてオプジーボの奏効は継続しており、中央値は未達です（2.9 カ月～21 カ月以上の範囲）。これに対し、ドセタキセルの奏効期間中央値は 8.4 カ月（1.4 カ月～15 カ月の範囲）でした。

腫瘍領域担当シニア・バイスプレジデント兼開発責任者のマイケル・ジョルダーノは次のように述べています。「CheckMate -017 試験の結果は、がんの研究における重要な節目になるものです。肺がんに対して全生存期間の延長を PD-1 免疫チェックポイント阻害薬として初めて示し、肺がんの新しい治療法を確立する臨床試験です。また、非小細胞肺癌における組織学的特性及び病因に関する PD-L1 発現の役割とオプジーボの有用性の程度を理解するために私たちが取り組んでいる臨床研究アプローチに

基づいており、私たちのアプローチを裏付けるものです。今回の結果は、現在の標準治療を改善し、置き換える可能性がある新しい治療の選択肢を研究し続ける上で、非常に心強いものです」。

CheckMate-017 試験について

CheckMate-017 試験は、一つの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認められた進行期肺扁平上皮がん患者を対象とし、オプジーボ 3 mg/kg の 2 週間に 1 回静脈内投与（60 分間以上かけて投与）を、標準治療であるドセタキセル 75 mg/m² の 3 週間に 1 回静脈投与と比較して評価する非盲検無作為化第Ⅲ相臨床試験です。本試験の主要評価項目は全生存期間で、副次的評価項目には無増悪生存期間や奏効率が含まれていました。本試験では、PD-L1（programmed death ligand-1）発現の有無にかかわらず患者さんを組み入れました。

本試験で無作為化割り付けされた患者さん 272 名のうち、83%（225 名）で定量化可能な PD-L1 発現が認められました。PD-L1 陽性率は投与群間でバランスが取れていました。事前に定義した発現レベル（1%、5%、及び 10%）全てにおいて、PD-L1 発現にかかわらずオプジーボは全ての評価項目で優位性を示しました。PD-L1 サブ・グループにおける全生存期間及び無増悪生存期間は、オプジーボでより良好な結果を示し、主要評価対象集団と同様でした。奏効率は PD-L1 高発現および低発現、陰性患者で同様の結果となり、ドセタキセルと比較してオプジーボで一貫して高い結果となりました。

CheckMate-017 試験におけるオプジーボの安全性プロファイルは、これまでの試験結果と一致しており、ドセタキセルよりも好ましい結果でした。薬剤関連有害事象の発現率は、血液学的毒性及び非血液学的毒性の双方を含め、オプジーボ（全グレード：58%、グレード 3～4：6.9%、グレード 5 の事象発現なし）の方がドセタキセル（全グレード：86%、グレード 3～4：55%、グレード 5：2.3%）よりも低い結果となりました。

非小細胞肺癌について

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。

オプジーボについて

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、世界中の 8,000 人以上の患者さんを対象とし、ニボルマブ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。

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、日本でニボルマブ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、ニボルマブ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、ニボルマブは 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、米国食品医薬品局（FDA）からニボルマブとしての最初の承認を受けました。最近では 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、ニボルマブは FDA から追加適応の承認を受けました。

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 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 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 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

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、オプジーボ群の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、オプ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、オプジーボが肺がんで追加適応の承認を受ける、また承認を受けたとしても商業的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。