

2015年9月11日

各位

治療歴を有する肺扁平上皮がん患者に対するオプジーボ（ニボルマブ）の
二つの重要な臨床試験のフォローアップデータで持続的な生存ベネフィットが示された

（ニュージャージー州プリンストン、2015年9月7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、治療歴を有する肺扁平上皮がん患者に対してオプジーボを評価する重要な臨床試験である CheckMate -017 試験と CheckMate -063 試験の双方で、持続的な生存ベネフィットが示された、より長い期間の生存および安全性データを発表しました。双方の臨床試験で、オプジーボの 18 カ月の推定生存率は CheckMate -063 試験で 27%、CheckMate -017 試験で 28% となり、PD-L1 の発現状況には関わらず、生存ベネフィットを示しました。オプ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、CheckMate -017 試験では、ドセタキセルより良い結果となりました。これらのデータは、第 16 回世界肺癌学会（CheckMate -017 試験は抄録番号#736、CheckMate -063 試験は抄録番号#828）で発表されました。

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7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。

治療歴を有する肺扁平上皮がん患者に対するオプジーボ（ニボルマブ）の二つの重要な臨床試験のフォローアップデータで持続的な生存ベネフィットが示された

- オプジーボは、CheckMate -017試験およびCheckMate -063試験で示された通り、この患者群で持続的な生存ベネフィットを示した唯一のPD-1免疫チェックポイント阻害薬です。
- PD-L1発現および非発現の双方で、どちらの臨床試験でも臨床的ベネフィットが確認されました。
- 18カ月のフォローアップ時点での安全性と忍容性プロファイルは、これまでのこれらの臨床試験結果と一貫していました。

(ニュージャージー州プリンストン、2015年9月7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、治療歴を有する肺扁平上皮がん患者に対してオプジーボを評価する重要な臨床試験であるCheckMate -017試験とCheckMate -063試験の双方で、持続的な生存ベネフィットが示された、より長い期間の生存および安全性データを発表しました。双方の臨床試験で、オプジーボの18カ月の推定生存率はCheckMate -063試験で27%、CheckMate -017試験で28%となり、PD-L1の発現状況には関わらず、生存ベネフィットを示しました。オプ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、CheckMate -017試験では、ドセタキセルより良い結果となりました。これらのデータは本日、第16回世界肺癌学会 (CheckMate -017試験は抄録番号#736、CheckMate -063試験は抄録番号#828) で発表されます。

エモリー大学医学部ウィンシップがん研究所メディカル・オンコロジーの教授兼 ディレクターのステレシュ・ラマリンガム博士は次のように述べています。「オプジーボのようながん免疫療法薬は、がん治療の今までにないアプローチです。進行期肺扁平上皮がんを確認された生存の改善は、我々の患者さんにとって非常に大きな前進を意味しています。これらの最新の結果は、この患者群でより長い生存期間を得ることができることを示しています。実際、本試験のカプランマイヤー曲線は、患者さんのサブセットで生存ベネフィットの延長を示唆しています」。

以前報告されたCheckMate -017試験の1年生存率は、ドセタキセルの24%に対して、42%となり、有意に全生存期間が優れていました。CheckMate -063試験では1年生存率は39%でした。(下表参照)

	CheckMate -017 試験		CheckMate -063 試験
	ニボルマブ N = 135	ドセタキセル N = 137	ニボルマブ N = 117
1年生存率	42%	24%	39%
18カ月生存率	28%	13%	27%

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・ジョルダノは次のように述べています。「当社のがん免疫療法の研究開発に対するアプローチは、全生存期間というベンチマークとなる評価項目で標準治療に対して有意な改善を示すことです。肺がんでは包括的な研究開発アプローチを採っており、肺扁平上皮がんにおいては標準治療を置き換える可能性があるオプジーボで、ここ10年以上で初めての大きな進歩を示すというコミットメントに注力

しています。本日発表されたデータは、当社のがん免疫療法戦略が間違っていなかったと確信させ、非小細胞肺癌だけでなく進行期悪性黒色腫や他のがん腫でもすでに確認されているような、生存ベネフィットを示すという我々のゴールを満たすものでもあります」。

CheckMate -017試験およびCheckMate -063試験について

CheckMate -017試験とCheckMate -063試験は、化学療法による前治療後に病勢進行が認められた切除不能な進行・再発の肺扁平上皮がん患者において、有効性と安全性を示しました。また双方の試験では、様々ながん腫におけるオブジーボの第Ⅲ相臨床試験開発プログラムで評価されているオブジーボ単剤を2週間に1回、3mg/kg投与する用量が評価されました。これらの臨床試験は、米国および欧州での承認根拠となり、同剤が治療歴を有する肺扁平上皮がんの標準治療として確立される根拠となりました。

CheckMate-017試験は、一つのプラチナ製剤を含む化学療法の2剤併用レジメン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、オブジーボ3mg/kgの2週間に1回静脈内投与（60分間以上かけて投与）（135例）を、標準治療であるドセタキセル75mg/m²の3週間に1回静脈投与（137例）と比較して評価した重要な非盲検無作為化第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発現の有無にかかわらず患者さんを組み入れました。

CheckMate -017試験では、18カ月の生存ベネフィットにおいて、オブジーボ群は28%となり、ドセタキセル群13%に対し、2倍に改善しました。全生存期間中央値はオブジーボ群で9.2カ月、ドセタキセル群で6.0カ月でした（ハザード比0.62、95%信頼区間：0.48,0.81、 $p=0.0004$ ）。また、オブジーボは無増悪生存期間および奏効率で統計学的に有意な改善を示しました。18カ月時点の無増悪生存率はオブジーボ群で17%であったのに対し、ドセタキセル群では2.7%でした。無増悪生存期間中央値はオブジーボ群で3.5カ月、ドセタキセル群で2.8カ月でした（ハザード比0.63、95%信頼区間：0.48,0.83、 $p=0.0008$ ）。奏効率はオブジーボ群で20%であったのに対し、ドセタキセル群では9%となり推定オッズ比は2.6（95%信頼区間：1.3,5.5、 $p=0.0083$ ）、オブジーボ群の患者の63%が奏効継続中でした。臨床試験では28人の患者が当初の病勢進行を超えてオブジーボで治療され、9人の患者（7%）がこれまでにないパターンのベネフィットを示しました。CheckMate -017試験におけるオブジーボの安全性プロファイルは、引き続き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、オブジーボ（131例、全グレード：59%、グレード3～5：8%、グレード5の事象発現なし）の方がドセタキセル（129例、全グレード：87%、グレード3～5：58%）よりも低い結果となりました。オブジーボを投与された患者さんの有害事象の多くは、投与開始から3カ月以内に発生しました。

Checkmate -063試験は、プラチナ製剤を用いた治療およびそれ以外の全身療法を少なくとも1回を行った後に進行が認められた切除不能な進行・再発の肺扁平上皮がん患者さん117名に対する第2相単一群オープンラベル試験です。この臨床試験で、オブジーボは推定18カ月生存率で27%を示しました。臨床試験の主要評価項目である生存率は、18カ月時点で15%（95%信頼区間：9,22）でした。全生存期間中央値は8.1カ月（95%信頼区間：6.1,10.9）でした。薬剤に関連する有害事象の多くは低グレード（全グレード：75%、グレード3～4：17%）で、推奨される対処法アルゴリズムを用いて管理されました。

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。肺扁平上皮がんは肺がん全体の約25-30%に相当します。世界的には、5年生存率はステージや種類によって変わります。

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、オプ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。オプ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、日本でオプジーボの製造販売承認を取得したことを発表しました。米国では、オプジーボはヤーボイ（イピリムマブ）での治療後、かつ、**BRAF V600 変異陽性**の場合は、**BRAF 阻害薬**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、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。

適応症

オプジーボ®（ニボルマブ）は、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が認められた転移性肺扁平上皮がん患者の治療を適応としています。

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 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プジーボ群の 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、オプジーボ群の 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 1 では、オプジーボ群の 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、オプジーボ群の 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 1 における肝機能検査値異常は、オプジーボ群の方が化学療法群よりも多く見られ、AST 上昇（オプジーボ群 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（オプジーボ群 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（オプジーボ群 16%に対して化学療法群 5%）、総ビリルビン上昇（オプジーボ群 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、オプジーボ群の 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 1 におけるクレアチニン値上昇は、オプジーボ群の方が化学療法群よりも多く見られました（オプジーボ群 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 1 では、グレード 1 または 2 の甲状腺機能低下症は、オプジーボ群の 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、オプジーボ群の 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

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、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。

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。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。