

2020年5月18日

各位

米国食品医薬品局が、PD-L1 発現率が 1%以上の進行非小細胞肺癌患者のファーストライン治療薬として、オプジーボとヤーボイの併用療法を承認

本資料は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2020 年 5 月 15 日に発表した英語版プレスリリースを和文抄訳として提供するものです。和文抄訳の内容につきましては、英語原文が優先されます。英語原文のプレスリリースは、<https://www.bms.com/media/press-releases.html> をご参照ください。

プレスリリース本文、第一段落からの抜粋

(ニュージャージー州プリンストン、2020年5月15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、オプジーボ (一般名 : ニボルマブ) 3 mg/kg とヤーボイ (一般名 : イピリムマブ) 1 mg/kg (いずれも点滴静注) の併用療法が、PD-L1 発現率が 1%以上 (FDA が承認した検査による測定) で、EGFR や ALK 遺伝子変異陰性の進行非小細胞肺癌 (NSCLC) の成人患者のファーストライン治療薬として、米国食品医薬品局 (FDA) の承認を取得したことを発表しました。

<オプジーボについて>

オプジーボは、programmed cell death-1 (PD-1) と PD-1 リガンドの経路を阻害することで身体の免疫系を利用して抗腫瘍免疫応答を再活性化する PD-1 免疫チェックポイント阻害薬です。がんを攻撃するために身体の免疫系を利用するオプジーボは、日本で 2014 年 7 月に悪性黒色腫で承認を取得以降、複数のがん腫において重要な治療選択肢となっています。現在、日本、韓国、台湾、中国、米国および EU を含む 65 カ国以上で承認されています。

日本では、当社が 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。その後、2015 年 12 月に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、2016 年 8 月に根治切除不能又は転移性の腎細胞がん、2016 年 12 月に再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、2017 年 3 月に再発又は遠隔転移を有する頭頸部がん、2017 年 9 月にがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃がん、2018 年 8 月にがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫および悪性黒色腫の術後補助療法、および 2020 年 2 月にがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸がんおよびがん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道がんの承認を取得しました。

また、食道胃接合部がん、小細胞肺癌、肝細胞がん、膠芽腫、尿路上皮がん、卵巣がん、膀胱がん、膵がん、胆道がんなどを対象とした臨床試験も実施中です。

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、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2020 年 5 月 15 日に発表しましたプレスリリースの和文抄訳であり、内容につきましては英語原文が優先されます。

米国食品医薬品局が、PD-L1 発現率が 1%以上の進行非小細胞肺癌患者のファーストライン治療薬として、オプジーボとヤーボイの併用療法を承認

- CheckMate -227 試験の Part 1a において、オプジーボとヤーボイの併用療法が、化学療法と比較して、良好かつ持続的な長期の生存期間の延長を示しました^{1,2,3}。
- 今回の承認は、オプジーボとヤーボイの併用療法の五つ目の適応承認となり、この疾患で FDA の承認を取得した最初で唯一の免疫療法薬による 2 剤併用療法です。

(ニュージャージー州プリンストン、2020 年 5 月 15 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、オプジーボ (一般名 : ニボルマブ) 3 mg/kg とヤーボイ (一般名 : イピリムマブ) 1 mg/kg (いずれも点滴静注) の併用療法が、PD-L1 発現率が 1%以上 (FDA が承認した検査による測定) で、EGFR や ALK 遺伝子変異陰性の進行非小細胞肺癌 (NSCLC) の成人患者のファーストライン治療薬として、米国食品医薬品局 (FDA) の承認を取得したことを発表しました¹。

この承認は、第Ⅲ相 CheckMate -227 試験の Part 1a に基づいています。同試験において、最短 29.3 カ月の追跡調査で、腫瘍の組織型にかかわらず、オプジーボとヤーボイの併用療法 (n=396) は、化学療法 (n=397) と比較して、良好な全生存期間 (OS) の延長を示しました [ハザード比 (HR) 0.79 ; 95%信頼区間 (CI) : 0.67 - 0.94 ; P=0.0066]^{1,2}。OS の中央値は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で 17.1 カ月 (95% CI : 15.0 - 20.1)、化学療法群では 14.9 カ月 (95% CI : 12.7 - 16.7) でした¹。本試験における 1 年生存率は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で 63%、化学療法群で 56%であり、2 年生存率は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で 40%、化学療法群で 33%でした⁴。3 年 (追跡期間の中央値は 43.1 カ月) 生存率は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で 33%、化学療法群で 22%でした³。盲検下独立中央評価委員会 (BICR) の評価による奏効率 (ORR) は、最短 28.3 カ月の追跡調査において、オプジーボとヤーボイの併用療法群で 36% (396 例中 142 例、95% CI : 31 - 41)、うち 5.8%が完全奏効 (CR)、30.1%が部分奏効 (PR) であったのに対し、化学療法群では 30% (397 例中 119 例、95% CI : 26 - 35)、うち 1.8%が CR、28.2%が PR でした^{1,2,5}。奏効患者における奏効期間 (DOR) の中央値は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で 23.2 カ月 (95% CI : 15.2 - 32.2)、化学療法群で 6.2 カ月 (95% CI : 5.6 - 7.4) でした^{1,2,5}。ORR と DOR は、あらかじめ計画された記述的解析でした^{1,2}。

CheckMate -227 試験の治験担当医師であり、メモリアル・スローン・ケタリングがんセンターの腫瘍内科医である Matthew D. Hellmann (M.D.) は、次のように述べています。「進行肺がんの患者さんは依然として、持続的な奏効をもたらす得る新たな治療選択肢を必要としています。CheckMate -227 試験の結果は、免疫療法薬による 2 剤併用療法が、進行 NSCLC の適格患者さんに長期生存の可能性をもたらすことを示しています^{1,2,3}。」

オプジーボの「警告および注意」には、次の事象が含まれています：免疫介在性肺臓炎、免疫介在性大腸炎、免疫介在性肝炎、免疫介在性内分泌障害、免疫介在性腎炎および免疫介在性腎機能障害、免疫介在性皮膚関連副作用、免疫介在性脳炎、その他の免疫介在性副作用、infusion reaction、胎児毒性、および多発性骨髄腫患者におけるサリドマイド類似体とデキサメタゾンの併用療法にオプジーボを追加投与した際 (比較対象試験以外では推奨されません) の死亡率の増加¹。免疫介在性副作用に関しては、ヤーボイの黒枠警告を含め、「重要な安全性情報」の項目をご参照ください⁶。

GO2 Foundation の共同創設者兼会長である Bonnie J. Addario は、次のように述べています。「進行肺がんは、複雑で治療が困難な疾患です⁷。進行 NSCLC 患者さんは、生存期間を有意に延長する可能性のあるさらなる追加選択肢を求め、免疫療法の分野における進展に絶えず注目してきました。未治療の特定の患者さんが、化学療法を含まない、免疫療法薬による併用療法を受けることができるようになり、3 年以上の追跡調査において持続的な生存ベネフィットを示したことは、この疾患の治療における重要な一歩となるものです^{1,2,3}。」

オプジーボとヤーボイの併用療法は、潜在的に相乗的な作用機序を特徴とし、がん細胞を攻撃するために二つの異なるチェックポイント（PD-1とCTLA-4）を標的とする免疫チェックポイント阻害薬の2剤併用療法です。ヤーボイはT細胞の活性化と増殖を促し、オプジーボはT細胞によるがん細胞への攻撃を助けます^{1,6,8}。ヤーボイにより活性化したT細胞の一部はメモリーT細胞となり、長期の免疫反応をもたらす可能性があります^{8,9,10,11,12,13}。正常な細胞を標的とすることもあり、重度かつ致死的な免疫介在性副作用が起こる可能性があります¹。免疫介在性副作用に関しては、ヤーボイの黒枠警告を含め、「重要な安全性情報」の項目をご参照ください⁶。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社、チーフ・コマーシャリゼーション・オフィサーの Chris Boerner は、次のように述べています。「オプジーボは、2015年に、治療歴を有する NSCLC 患者さんの治療薬として承認を受けた最初の免疫療法となり、NSCLC の治療法に変革をもたらす新たな時代の幕を開きました。オプジーボとヤーボイの併用療法は、ファーストライン治療で承認を取得した免疫療法薬による最初の2剤併用療法として、これまでの実績を積んでおり、進行肺がんの患者さんの長期生存に対する当社のコミットメントを示すものです。」

* Matthew D. Hellmann 医師は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社に有料コンサルティング/アドバイザーサービスを提供しています。

CheckMate -227 試験について

CheckMate -227 試験は、未治療の進行または再発性 NSCLC 患者を対象に、非扁平上皮がんおよび扁平上皮がんの組織型にかかわらず、オプジーボとヤーボイの併用療法とプラチナ製剤を含む2剤併用化学療法を比較評価した多施設共同無作為化非盲検第Ⅲ相臨床試験です^{1,2}。本試験の Part 1a には、PD-L1 発現患者（PD-L1 発現率が1%以上）が組み入れられました¹。腫瘍検体は、中央研究所で PD-L1 IHC 28-8 pharmDx アッセイを用いて前向きに評価されました¹。主な適格基準は、年齢18歳以上、ステージⅣまたは再発性 NSCLC、ECOG PS 0/1、全身抗がん療法による治療歴がない患者でした¹。承認された分子標的阻害剤による治療に感受性を示す EGFR 遺伝子変異または ALK 遺伝子転座、未治療の脳転移、がん性髄膜炎、活動性自己免疫疾患または全身免疫抑制療法が必要な病態がある患者は、本試験の対象から除外されました¹。患者396例がオプジーボ3 mg/kg（Q2W）とヤーボイ1 mg/kg（Q6W）の併用療法を受け、患者397例がプラチナ製剤を含む2剤併用化学療法（Q3W）を受けました¹。化学療法群に割り付けられた非扁平上皮がんの患者は、ペメトレキセドとシスプラチンまたはカルボプラチンを投与された後、任意でペメトレキセドによる維持療法を受け、扁平上皮がんの患者はゲムシタピンとシスプラチンまたはカルボプラチンを投与されました¹。投与は、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで、最長24カ月間継続されました¹。主な有効性指標は OS でした¹。その他の記述的有効性指標は、無増悪生存期間、ORR および BICR の評価による DOR でした^{1,2}。

CheckMate -227 試験における安全性プロファイルの抜粋

重篤な副作用は、患者の58%で発症しました¹。副作用により、患者の24%でオプジーボとヤーボイの併用療法が中止され、53%で少なくとも1回の投与が中断されました¹。多く報告された重篤な副作用（≥2%）は、肺炎、下痢・大腸炎、肺臓炎、肝炎、肺塞栓症、副腎機能不全および下垂体炎でした¹。患者の1.7%で致死的な副作用が認められ、これらには肺臓炎（4例）、心筋炎、急性腎障害、ショック、高血糖、多臓器不全および腎不全が含まれました¹。多く報告された副作用（≥20%）は、疲労（44%）、発疹（34%）、食欲減退（31%）、筋骨格痛（27%）、下痢・大腸炎（26%）、呼吸困難（26%）、咳嗽（23%）、肝炎（21%）、悪心（21%）およびそう痒症（21%）でした¹。

肺がんについて

肺がんは、米国においてがんによる死亡の主な原因となっています¹⁴。肺がんは、小細胞肺がんと非小細胞肺がんの2種類に大きく分類されます¹⁵。非小細胞肺がんは、肺がんの中で最も一般的な型の一つであり、およそ84%を占めています¹⁵。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¹⁴。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社：オンコロジー研究の最前線

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、患者さんを全ての活動の中心に据えています。当社は、患者さんに質の高い長期生存をもたらす、治療を実現することを目標にがん研究を行っています。サイエンスにおける豊富な経験を生かし、最先端の技術と創薬プラットフォームを駆使して、患者さんのために革新的な治療法を開発し、提供しています。

当社は、血液疾患領域およびがん免疫領域における革新的な研究と実績を通じて、さまざまながん腫において生存期間の改善をもたらすとともに、さまざまな治療法を探索し、豊かかつ多様なパイプラインを構築しています。免疫細胞療法の分野においては、多数の疾患でCAR T細胞療法を導入し、細胞・遺伝子治療の標的の発見や技術の発展につながる早期パイプラインを拡大しています。また、多発性骨髄腫における承認済の療法、および早期・中期開発段階にある有望な化合物を生み出す基盤として、タンパク質ホメオスタシスなどの新たなプラットフォームを活用し、主要な生物学的経路を標的としたがん治療法の研究を進めています。当社は、さまざまな免疫経路を標的とした治療法の開発に取り組み、腫瘍、腫瘍の微小環境および免疫系の相互作用に着目することで、より多くの患者さんが奏功を示す治療を提供できるよう、更なる進化を目指しています。このような複数の治療アプローチを融合させることは、がん治療の新たな選択肢を提供し、免疫療法に対する耐性を克服するために重要です。当社は、革新的な医薬品を患者さんに提供するため、社内でイノベーションを創出するとともに、学術界、政府、アドボカシー団体、バイオテクノロジー企業と提携しています。

オブジーボの適応症および安全性情報について

米国でのオブジーボの適応症および安全性情報については、原文リリースをご参照ください。

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ーマ製薬企業です。ブリistol・マイヤーズ スクイブ社に関する詳細については、[BMS.com](https://www.bms.com) をご覧ください、[LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/bms)、[Twitter](https://twitter.com/bms)、[YouTube](https://www.youtube.com/channel/UC6wD11111111111111111111)、[Facebook](https://www.facebook.com/bms) および [Instagram](https://www.instagram.com/bms) をご覧ください。

セルジーン社およびジュノ・セラピューティクス社は、ブリistol・マイヤーズ スクイブ社の100%子会社です。米国以外の幾つかの国では、現地法の規定により、セルジーン社およびジュノ・セラピューティクス社は「Celgene, a Bristol Myers Squibb Company」および「Juno Therapeutics, a Bristol Myers Squibb Company」と称されています。

将来予測等に関する記述の注意事項

本プレスリリースは、特に医薬品の研究、開発および商業化について、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。歴史的事実ではない全ての記述は、将来予測であるか、将来予測であると見なされるものです。そうした将来予測に関する記述は過去の実績ならびに将来の業績、目標、計画および目的に関する現在の予想および予測に基づくものであり、今後数年間で予測が困難あるいは当社の支配下にない遅延、転換または変更を来す内的または外的要因を含む内在的リスク、仮定および不確実性を伴い、将来の業績、目標、計画および目的が、本文書で記述または示唆されている内容と大きく異なる結果となる可能性があります。これらのリスク、仮定、不確実性およびその他の要因には、特に、オブジーボとヤーボイの併用療法が本プレスリリースに記載された追加の適応症で商業的に成功するかどうかは不明であるという点、またこの併用療法が本プレスリリースに記載された追加の適応症で継続的に承認されるかどうかは検証的試験における臨床的ベネフィットの実証および記述に左右される可能性が含ま

れています。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 スクイブ社の事業と市場に影響を与える多くのリスクおよび不確定要素、特にブリストル・マイヤーズ スクイブ社の 2019 年 12 月 31 日に終了した事業年度通期報告書 (Form 10-K)、その後の四半期報告書 (Form 10-Q) および当期報告書 (Form 8-K) など、当社が証券取引委員会に提出した報告書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。本プレスリリースに記載された将来予測等に関する記述は、本プレスリリースの発表日時点での予測であり、準拠法で特段の定めのない限り、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、公に更新または修正する義務を負うものではありません。

参考文献

1. *Opdivo* Prescribing Information. *Opdivo* U.S. Product Information. Last updated: May 15, 2020. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
2. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-2031.
3. Ramalingam S, Ciuleanu T, Pluzanski A, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) versus platinum-doublet chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): 3-year update from CheckMate 227 Part 1 [abstract]. In: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 29 – June 2, 2020; Virtual.
4. Peters S, Ramalingam S, Paz-Ares L, et al. Nivolumab + Low-Dose Ipilimumab Versus Platinum-Doublet Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: CheckMate 227 Part 1 Final Analysis. In: ESMO Congress; September 27 – October 1, 2019; Barcelona, Spain.
5. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-2031. [supplementary appendix].
6. *Yervoy* Prescribing Information. *Yervoy* U.S. Product Information. Last updated: May 15, 2020. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
7. National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>. Updated May 7, 2020. Accessed May 11, 2020.
8. Weber J, Hamid Omid, Chasalow S, et al. Ipilimumab increases activated T cells and enhances humoral immunity in patients with advanced melanoma. *J Immunother*. 2012;35(1):89-97.
9. Farber D, Yudanin N, Restifo N. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(1):24-35.
10. Ansell S, Hurvitz S, Keonig P, et al. Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2009;15(20):6446-6453.
11. Felix J, Lambert J, Roelens M, et al. Ipilimumab reshapes T cell memory subsets in melanoma patients with clinical response. *Oncoimmunology*. 2016;5(7):1-10.
12. Pedicord V, Montalvo W, Leiner I, et al. Single dose of anti-CTLA-4 enhances CD8⁺ T-cell memory formation, function, and maintenance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;8(1):266-271.
13. Pico de Coana Y, Wolodarski M, Poschke I, et al. Ipilimumab treatment decreases monocytic MDSCs and increases CD8 effector memory T cells in long-term survivors with advanced melanoma. *Oncotarget*. 2017;8(13):21539-21553.
14. SEER. Lung and Bronchus Cancer, CSR 1975-2016. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>. Accessed May 11, 2020.
15. American Cancer Society. Key Statistics for Lung Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>. Updated January 8, 2020. Accessed May 11, 2020.