

2020年5月27日

各位

米国食品医薬品局が、進行または再発性非小細胞肺癌患者のファーストライン治療薬として、化学療法を限定して追加した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 26 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26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) 360 mg 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) の併用療法にプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法 2 サイクルを追加した併用療法が、EGFR や ALK 遺伝子変異陰性の進行または再発性非小細胞肺癌 (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。本療法は、PD-L1 発現レベルにかかわらず、扁平上皮がんまたは非扁平上皮がんの患者を対象に承認されました。この適応は、一刻も早く安全かつ有効な治療を患者に届けることを目的とする FDA のリアルタイムオンコロジーレビュー (RTOR) パイロットプログラムの下で審査されました。5月15日、FDA は、FDA が承認した検査により測定された PD-L1 発現率が 1%以上の進行 NSCLC 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、プリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2020 年 5 月 26 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、進行または再発性非小細胞肺癌患者のファーストライン治療薬として、化学療法を限定して追加したオプジーボとヤーボイの併用療法を承認

- CheckMate -9LA 試験において、PD-L1 発現および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に化学療法 2 サイクルを追加した併用療法が、化学療法と比較して、良好な全生存期間の延長を示しました¹。
- 今回の承認で、オプジーボとヤーボイの併用療法は、5 種類のがん腫で六つ目の適応承認となります。
- オプジーボとヤーボイを含む併用療法では、ファーストラインの肺がんで二つ目の承認取得となります。

(ニュージャージー州プリンストン、2020 年 5 月 26 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、オプジーボ (一般名 : ニボルマブ) 360 mg 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) の併用療法にプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法 2 サイクルを追加した併用療法が、EGFR や ALK 遺伝子変異陰性の進行または再発性非小細胞肺癌 (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。本療法は、PD-L1 発現レベルにかかわらず、扁平上皮がんまたは非扁平上皮がんの患者を対象に承認されました¹。この適応は、一刻も早く安全かつ有効な治療を患者に届けることを目的とする FDA のリアルタイムオンコロジーレビュー (RTOR) パイロットプログラムの下で審査されました²。5 月 15 日、FDA は、FDA が承認した検査により測定された PD-L1 発現率が 1%以上の進行 NSCLC 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しました。

化学療法を限定して追加したオプジーボとヤーボイの併用療法の承認は、第Ⅲ相 CheckMate -9LA 試験のあらかじめ計画された中間解析に基づいています。同試験において (最短 8.1 カ月の追跡調査)、PD-L1 発現および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にプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法 2 サイクルを追加した併用療法は、化学療法と比較して、良好な全生存期間 (OS) の延長を示しました [ハザード比 (HR) 0.69 ; 96.71%信頼区間 (CI) : 0.55 - 0.87 ; P=0.0006] ^{1,3}。全生存期間の中央値 (mOS) は、併用療法群で 14.1 カ月 (95% CI : 13.2 - 16.2)、化学療法群では 10.7 カ月 (95% CI : 9.5 - 12.5) でした¹。12.7 カ月の追跡調査の解析において、ハザード比は 0.66 (95% CI : 0.55 - 0.80) に改善し、mOS は併用療法群で 15.6 カ月 (95% CI : 13.9 - 20.0)、化学療法群で 10.9 カ月 (95% CI : 9.5 - 12.5) でした^{1,3}。1 年生存率は、併用療法群で 63%、化学療法群で 47%でした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^{1,4}。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⁴。

CheckMate -9LA 試験の治験担当医師であり、オハイオ州立大学ジェームズ胸部腫瘍センター所長の David P. Carbone (M.D., Ph.D.) は、次のように述べています。「免疫療法薬による 2 剤併用療法ががん治療において果たす役割と患者さんの長期生存に及ぼし得る影響を理解するにあたり、私たちは大きな進歩を遂げてきました。CheckMate -9LA 試験の肯定的な結果は、PD-L1 の発現率にかかわらず、化学療法を限定して追加した免疫療法薬の 2 剤併用療法が、NSCLC 患者さんにベネフィットをもたらすことを示しています。今回の承認により、オプジーボとヤーボイの併用療法を含む

治療選択肢をさらに多くの患者さんに提供できるようになり、より長期の生存をもたらす可能性があります¹。」

本試験において、盲検下独立中央評価委員会（BICR）の評価による奏効率（ORR）は、化学療法を限定して追加したオプジーボとヤーボイの併用療法群で **38%（95% CI：33 - 43）**、化学療法群で **25%（95% CI：21 - 30）** でした。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社のがん・免疫疾患・心血管疾患担当米国責任者兼ゼネラルマネジャーの **Adam Lenkowsky** は、次のように述べています。「非小細胞肺がんは、患者集団によって異なるニーズを満たすために複数の治療選択肢が必要となる複雑な疾患です⁵。進行 NSCLC 患者さん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を含む併用療法が二つ目の適応承認を取得したことは、より多くの患者さんに、患者さんと **PD-L1** 発現状態に応じて化学療法を限定して追加することが可能な免疫療法薬の **2 剤併用療法** による治療を提供するとともに、長期生存の可能性をもたらすものです¹。」

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^{1,4,6}。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^{6,7,8,9,10,11}。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⁴。

LUNGeivity の代表兼 CEO の **Andrea Ferris** は、次のように述べています。「進行肺がんの診断を受けることは衝撃的なことです¹²。本日の発表は、生存期間を延長する可能性のある治療法を求めている未治療の患者さんに、免疫療法薬による **2 剤併用療法** を含む新たな治療選択肢を提供できるという、素晴らしいニュースです¹。」

本申請は、FDA のプロジェクト **Orbis** イニシアチブの一環であり、現在 FDA、およびオーストラリア、カナダおよびシンガポールの保健当局で審査が行われています。

CheckMate -9LA 試験について

CheckMate -9LA 試験（NCT03215706） は、**PD-L1** 発現レベルおよび腫瘍の組織型にかかわらず、進行または再発性 NSCLC 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にプラチナ製剤を含む **2 剤併用化学療法 2 サイクル** を追加した併用療法を、プラチナ製剤を含む **2 剤化学療法（4 サイクル後に、適格であればペメトレキセドによる維持療法を任意で施行）** と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。患者 **361** 例は、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 **2 年間**、オプジーボとヤーボイの併用療法にプラチナ製剤を含む **2 剤併用化学療法** を追加した併用療法による治療を受けました¹。患者 **358** 例には、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで、**4 サイクル** のプラチナ製剤を含む **2 剤併用化学療法** および（適格であれば）非扁平上皮がんの患者に対するペメトレキセドによる維持療法を任意で施行しました¹。本試験の主な有効性指標は **OS** でした¹。その他の有効性指標は、無増悪生存期間、**ORR** および **BICR** の評価による奏効期間でした¹。

CheckMate -9LA 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 **57%** 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にプラチナ製剤を含む **2 剤併用化学療法** を追加した併用療法が中止され、**56%** で少なくとも **1 回** の治療が中断されました¹。多く報告された重篤な副作用（**2%** 以上）は、肺炎、下痢、発熱性好中球減少症、貧血、急性腎障害、筋骨格痛、呼吸困難、肺臓炎および呼吸不全でした¹。患者 **7 例（2%）** で致死的な副作用が認められ、これらには肝毒性、急性腎不全、敗血症、肺臓炎、低カリウム血症を伴う下痢および血小板減少症による大量咯血が含まれました¹。多く報告された副作用（**20%** 以上）は、疲労（**49%**）、筋骨格痛（**39%**）、悪心（**32%**）、下痢（**31%**）、発疹（**30%**）、食欲減退（**28%**）、便秘（**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¹²。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¹³。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¹³。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¹²。

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：がん研究の最前線

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、治癒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、豊富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。

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。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 をご覧くださいか、[LinkedIn](#)、[Twitter](#)、[YouTube](#)、[Facebook](#) および [Instagram](#) 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でない遅延、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、オブジーボとヤープイ

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、今後の出来事等にかかるか否かを問わず、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 2020. Princeton, NJ: Bristol Myers Squibb Company.
2. U.S. Food & Drug Administration. Real-Time Oncology Review Pilot Program. <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/real-time-oncology-review-pilot-program>. Accessed May 18, 2019.
3. Reck M, Tudor-Eilade C, Cobo Dols M, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles of chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA [abstract]. In: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 29 – June 2, 2020; Virtual.
4. *Yervoy* Prescribing Information. *Yervoy* U.S. Product Information. Last updated: May 2020. Princeton, NJ: Bristol Myers Squibb Company.
5. 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 18, 2020.
6. Weber J, Hamid Omid, Chasalow S, et al. Ipilimumab Increases Activated T Cells and Enhances Humoral Immunity in Patients with Advanced Melanoma. *Journal of Immunotherapy*. 2012;35(1):89-97.
7. Farber D, Yudanin N, Restifo N. Human Memory T Cells: Generation, Compartmentalization and Homeostasis. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14:24-35.
8. 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. *American Association for Cancer Research*. 2009;15(20):6446-6453.
9. 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.
10. Pedicord V, Montalvo W, Leiner I, et al. Single dose of anti-CTLA-4 enhances CD8⁺ T-cell memory formation, function, and maintenance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;8(1):266-271.
11. Pico de Coana Y, Wolodarski M, Poschke I, et al. Ipilimumab treatment decreases monocytic MDSCs and increases CD8 effector memory T cell in long-term survivors with advanced melanoma. *Oncotarget*. 2017; 8(13):21539-21553.
12. SEER. Lung and Bronchus Cancer, CSR 1975-2016. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> Accessed May 18, 2020.
13. American Cancer Society. Key Statistics for Lung Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>. Accessed May 18, 2020.