

2020年10月5日

各位

小野薬品工業株式会社
ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社**米国食品医薬品局が、オプジーボとヤーボイの併用療法を
未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫に対する最初で唯一の免疫療法薬として承認**

本資料は、ブリistol・マイヤーズ スクイブが 2020 年 10 月 2 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 10 月 2 日) —ブリistol・マイヤーズ スクイブ (NYSE : BMY/本社) は、本日、オプジーボ (一般名：ニボルマブ) (360 mg を 3 週間間隔で点滴静注) とヤーボイ (一般名：イピリムマブ) (1 mg/kg を 6 週間間隔で点滴静注) の併用療法が、切除不能な悪性胸膜中皮腫 (MPM) 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。今回の承認は、第Ⅲ相 CheckMate -743 試験であらかじめ計画されていた中間解析の結果に基づいています。中間解析において、オプジーボとヤーボイの併用療法 (303 例) は、プラチナ製剤を含む標準治療の化学療法 (302 例) と比較して、良好な全生存期間 (OS) の延長を示し [ハザード比 (HR) 0.74 ; 95% 信頼区間 (CI) : 0.61 - 0.89 ; P=0.002]、OS の中央値 (mOS) は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で 18.1 カ月 (95% CI : 16.8 - 21.5)、化学療法群で 14.1 カ月 (95% CI : 12.5 - 16.2) でした。これらの結果は、最短で 22.1 カ月の追跡調査によるものです。2 年時点での生存率は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で 41%、化学療法群では 27% でした。

<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、 Bristol Myers Squibb が 2020 年 10 月 2 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、オプジーボとヤーボイの併用療法を 未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫に対する最初で唯一の免疫療法薬として承認

- オプジーボとヤーボイの併用療法は、この適応症で 15 年ぶりに FDA の承認を受けた新たな全身療法となります^{1,2}。
- 今回の承認は、オプジーボとヤーボイの併用療法が、標準治療の化学療法と比較して良好な全生存期間の延長を示した CheckMate -743 試験に基づいています¹。
- 今回の承認で、オプジーボとヤーボイの併用療法は、胸部がんで 3 つ目、全体で 7 つ目の適応症の承認となります。

(ニュージャージー州プリンストン、2020年10月2日) — Bristol Myers Squibb (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 を3週間間隔で点滴静注) とヤーボイ (一般名: イピリムマブ) (1 mg/kg を6週間間隔で点滴静注) の併用療法が、切除不能な悪性胸膜中皮腫 (MPM) 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。今回の承認は、第Ⅲ相 CheckMate -743 試験であらかじめ計画されていた中間解析の結果に基づいています。中間解析において、オプジーボとヤーボイの併用療法 (303例) は、プラチナ製剤を含む標準治療の化学療法 (302例) と比較して、良好な全生存期間 (OS) の延長を示し [ハザード比 (HR) 0.74 ; 95% 信頼区間 (CI) : 0.61 - 0.89 ; P=0.002]、OS の中央値 (mOS) は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で18.1カ月 (95% CI : 16.8 - 21.5)、化学療法群で14.1カ月 (95% CI : 12.5 - 16.2) でした¹。これらの結果は、最短で22.1カ月の追跡調査によるものです³。2年時点での生存率は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で41%、化学療法群では27%でした^{1,3}。

米テキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの胸部腫瘍内科の教授兼セクションチーフおよび中皮腫プログラムの部長で治験担当医師である Anne S. Taso (M.D.) は、次のように述べています。「悪性胸膜中皮腫は、治療選択肢の限られた希少がん腫です。進行ステージで診断された場合、5年生存率は約10%です^{2,4}。CheckMate -743 試験の生存に関する結果は、ニボルマブとイピリムマブの併用療法群が新しい最前線の標準治療の選択肢になる可能性を示しています。これはエキサイティングなニュースであり、この深刻な疾患を抱える患者さんおよび患者さんをケアする医療従事者の方々に希望をもたらすものです^{1,3}。」

オプジーボおよびヤーボイの「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、ドナーの幹細胞による幹細胞移植 (同種) の合併症、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 (比較対照試験以外では推奨されません) の死亡率の増加¹。ヤーボイの「警告および注意」には、次の事象が含まれています：重篤かつ致命的な免疫介在性副作用、インフュージョン関連のリアクション、ヤーボイ投与後の同種造血幹細胞移植の合併症、胎児毒性、およびオプジーボとの併用に関連するリスク⁵。詳細は「重要な安全性情報」の項目をご参照ください。

MPM は、胸部がんのファーストライン治療において、オプジーボとヤーボイの併用療法の 3 つ目の適応症です¹。オプジーボとヤーボイの併用療法は、FDA により、FDA が承認した検査により測定された腫瘍の PD-L1 発現レベルが 1% 以上で、EGFR や ALK 遺伝子変異陰性の進行非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者のファーストライン治療薬として承認されています¹。また、オプジーボとヤーボイの併用療法は、PD-L1 発現レベルにかかわらず、EGFR や ALK 遺伝子変異陰性の進行または再発性 NSCLC 成人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併用療法でも承認されています¹。

ブリストルマイヤーズ スクイブの腫瘍、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。「胸部がんは複雑で治療が難しいがん腫であり、私たちは、患者さんの生存期間を延長する可能性のある免疫療法薬の治療選択肢の開発に注力しています^{2,6}。数カ月前、オプジーボとヤーボイの併用療法は、非小細胞肺がんの特定の患者さんに対する 2 つのファーストライン治療薬として承認を取得しました。今回、オプジーボとヤーボイの併用療法は、未治療の切除不能な MPM という別の胸部がんの適応症で承認されています。今回の発表により、オプジーボとヤーボイの併用療法はこの適応症で 15 年ぶりに承認された新たな全身療法となり、これらの患者さんにより長く生きられる機会をもたらす可能性があります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^{1,7}。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^{7,8,9,10,11,12}。正常な細胞を標的とすることもあり、重篤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。詳細は「重要な安全性情報」の項目をご参照ください。

今回の承認は、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、新たな生物学的製剤承認一部変更申請 (sBLA) 後 6 週間以内に了承されました。RTOR プログラムは、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しています¹³。この審査は、FDA のプロジェクト Orbis イニシアチブの一環としても実施され、オーストラリア、ブラジル、カナダ、スイスの保健当局による同時審査が可能です。

CheckMate -743 試験について

CheckMate -743 試験は、組織学的に確認された切除不能な悪性胸膜中皮腫で、全身療法の治療歴がない、または投与開始前 14 日以内に緩和的放射線療法の治療歴がない患者 (605 例) を対象に、オプジーボとヤーボイの併用療法を、化学療法 (ペメトレキセドとシスプラチンまたはカルボプラチンの併用療法) と比較評価した多施設無作為化非盲検第 III 相臨床試験です¹。間質性肺疾患、活動性自己免疫疾患、全身免疫抑制療法を要する疾患または活動性脳転移を有する患者は、本試験から除外されました¹。本試験では、患者 303 例がオプジーボ 3 mg/kg を 2 週間間隔およびヤーボイ 1 mg/kg を 6 週間間隔で投与する群に、患者 302 例がシスプラチン 75 mg/m² またはカルボプラチン AUC 5 とペメトレキセド 500 mg/m² の併用療法を 3 週間を 1 サイクルとして 6 サイクル投与する群に無作為に割り付けられました¹。両群において、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継続されました。オプジーボとヤーボイの併用療法群の投与期間は、最長 24 カ月間でした¹。本試験の主要評価項目は、全無作為化患者における OS でした¹。その他の有効性評価項目は、Modified RECIST に基づき BICR が評価した無増悪生存期間 (PFS)、奏効率 (ORR) および奏効期間 (DOR) でした¹。

CheckMate -743 試験における安全性プロファイルの抜粋

オプジーボとヤーボイの併用療法群の患者の 23% が、副作用により投与が完全に中止され、患者の 52% が少なくとも 1 回、投与が中断されました¹。さらに 4.7% の患者が、副作用によりヤーボイ単独での投与が完全に中止されました。重篤な副作用は、オプジーボとヤーボイの併用療法群患者の 54% で発現しました¹。オプジーボとヤーボイの併用療法群で多く (2% 以上) 報告された副作用は、肺炎、発熱、下痢、肺臓炎、胸水、呼吸困難、急性腎障害、注入に伴う反応、筋骨格痛、肺塞栓症でした¹。致死的な副作用が患者 4 例 (1.3%) で発現し、肺臓炎、急性心不全、敗血症、脳炎でした。最も一般的に (20% 以上) 報告された副作用は、疲労 (43%)、筋骨格痛 (38%)、発疹 (34%)、下痢 (32%)、呼吸困難 (27%)、悪心 (24%)、食欲減退 (24%)、咳嗽 (23%) およびそう痒症 (21%) でした¹。投与数の中央値は、オプジーボで 12 回、ヤーボイで 4 回でした³。

悪性胸膜中皮腫について

中皮腫は、肺を覆う膜から発生することが多く、悪性度の高い希少がんです^{2,14}。米国では、毎年約 3,000 例が新たに診断されています¹⁴。悪性胸膜中皮腫は、中皮腫の最も一般的な型です²。発症の主な原因はアスベストへの曝露です。早期発見が難しく、多くの患者が進行した状態で診断され

ます^{2,15}。一般的に予後は不良であり、進行悪性胸膜中皮腫患者の生存期間の中央値は約1年で、5年生存率は約10%です²。

オプジーボとヤーボイの併用療法の適応症および安全性情報について

米国でのオプジーボとヤーボイの併用療法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。

ブリストルマイヤーズスクイブ：がん研究の最前線

ブリストルマイヤーズスクイブは、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。

ブリストルマイヤーズスクイブ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について

ブリストルマイヤーズスクイブは、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。ブリストルマイヤーズスクイブ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、ブリストルマイヤーズスクイブの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ります可能性があります。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、オプジーボとヤーボイ

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: October, 2020. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines: Malignant Pleural Mesothelioma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf. Updated November 27, 2019. Accessed September 11, 2020.
3. Baas P, Scherpereel A, Nowak A, et al. First-line nivolumab + ipilimumab vs chemotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma: CheckMate 743. Lecture presented at: World Conference on Lung Cancer (WCLC) Virtual Presidential Symposium. August 8, 2020.
4. SEER. Mesothelioma, CSR 1975-2016. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/results_merged/sect_17_mesothelioma.pdf. Accessed September 11, 2020
5. Yervoy Prescribing Information. Yervoy U.S. Product Information. Last updated: October, 2020. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
6. 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 September 11, 2020.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Farber D, Yudanin N, Restifo N. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nat Rev Immunol.*2014;14(1):24-35.
13. 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 September 11, 2019.
14. American Cancer Society. Key Statistics for Mesothelioma. <https://www.cancer.org/cancer/malignant-mesothelioma/about/key-statistics.html>. Updated January 9, 2020. Accessed September 11, 2020.
15. American Cancer Society. Risk Factors for Mesothelioma. <https://www.cancer.org/cancer/malignant-mesothelioma/causes-risks-prevention/risk-factors.html>. Updated January 9, 2020. Accessed September 11, 2020.